

Paris 1971

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

111

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Madame PRIEUR

Née LECUYER Anne-Marie

Née le 14 Novembre 1940, à SAINT MANDE (94)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES ROSETTES RHUMATOIDES AU COURS DES RHUMATISMES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ENFANCE

Président : Monsieur MOZZICONACCI Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Madame PRIEUR

Née LECUYER Anne-Marie

Née le 14 Novembre 1940, à SAINT MANDE (94)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES ROSETTES RHUMATOIDES AU COURS DES RHUMATISMES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ENFANCE

Président : Monsieur MOZZICONACCI Professeur

UNIVERSITE HENRI DUNANT

FAKULTÄT DE MÉDECINE HÔPITAL SAINT-JACQUES

Année 1911 - THESE

1911

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

1911

Monsieur PRÉFET

des Hautes-Alpes

à la Préfecture, 100, à Saint-Jacques

pour le dépôt de la thèse

présentée au Docteur



LES POSTES RHUMATOLOGIQUES AU COURS DES RHUMATISMES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'ADULTE

Président: Monsieur MOZIGNACI Professeur

A mes parents

A mon mari

A mes fils

A ma famille

A mes amis

A mon Maître, Monsieur le Professeur Pierre MOZZICONACCI
Professeur de la Chaire de Clinique de Pédiatrie

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a
fait le grand honneur d'en accepter la présidence

qu'il soit assuré de ma gratitude pour la sollici-
tude qu'il a manifesté à mon égard et l'enseignement
qu'il m'a prodigué.

Au Docteur Claude GRISCELLI, Chef de Clinique-Assistant
des Hôpitaux de Paris

qu'il trouve dans cette thèse le témoignage de
mon amitié.

Au Docteur Jean-François BACH, Chef de Clinique-Assistant
des Hôpitaux de Paris

qui nous a ouvert son laboratoire et permis la
réalisation de ce travail.

A Claudine JUDET

A Jean-Jacques BALLET
Interne des Hôpitaux de Paris

A Marie-Claude LEMAC'H

dont la collaboration technique m'a été d'une
aide constante.

Au Docteur Marguerite PRIEUR

dont les conseils statistiques me furent
très utiles, avec mon amitié.

A mes Maîtres d'Externat

A mes Maîtres d'Internat

P L A N =====

INTRODUCTION

ABREVIATIONS UTILISEES

MATERIEL ET METHODES

- 1 - Matériel
 - a - Enfants atteints de RICE
 - b - Cas apparentés
 - c - Témoins
- 2 - Méthodes
 - a - Les rosettes rhumatoïdes
 - isolement des lymphocytes
 - hématies sensibilisées
 - réalisation des RR
 - b - Autres déterminations biologiques
 - c - Méthodes statistiques

RESULTATS

- 1 - Résultats globaux
- 2 - Corrélations entre les différentes formes cliniques de RICE
- 3 - Corrélations avec les signes cliniques
- 4 - Corrélations avec les signes biologiques
- 5 - Corrélations avec le traitement.

DISCUSSION

- 1 - Travaux ayant conduit à l'étude des RR
 - a - Adhérence bactérienne
 - b - l'immunocyto-adhérence
 - chez l'animal immunisé
 - . antigènes utilisés
 - . cellules formant les rosettes immunes
 - . cinétique de la réponse
 - . topographie de la réponse
 - . signification du phénomène
 - . comparaison avec les cellules formant les plaques d'hémolyse.

.../...

- chez l'animal non immunisé
 - . morphologie des cellules
 - . nombre
 - . signification du phénomène
- chez l'homme
 - . les rosettes spontanées
 - . immunopathologie
 - . grossesse
 - . allergies médicamenteuses
 - . maladie des éleveurs d'oiseaux
 - . anémie hémolytique auto immune
 - . thyroïdites
 - . immunosuppresseurs
 - . polyarthrite rhumatoïde

2 - Les rosettes rhumatoïdes chez l'enfant

- a - Discussion de la technique
- b - Discussion des résultats
 - résultats globaux
 - résultats positifs . dans les syndromes apparentés
 - . chez les témoins
 - résultats dans chaque groupe clinique de RICE
 - valeur des résultats en fonction
 - . des signes cliniques
 - . du traitement
 - . des signes biologiques
- c - Comparaison avec l'adulte
- d - Signification du facteur rhumatoïde
- e - Signification de nos résultats

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les rhumatismes chroniques de l'enfant groupent trois différents tableaux cliniques et biologiques : la maladie de Still ou forme systémique, la polyarthrite chronique ankylosante et déformante, l'oligoarthrite.

Ces 3 entités s'apparentent à la PA rhumatoïde de l'adulte que beaucoup d'auteurs considèrent comme les formes juvéniles de la maladie rhumatoïde. Cependant, l'un des critères biologiques utile au diagnostic, la mise en évidence du facteur rhumatoïde peut manquer à la fois dans la PR chronique de l'adulte et dans ses formes juvéniles. Le pourcentage de cas séronégatifs est selon les statistiques voisin de 20% chez l'adulte et beaucoup plus important chez l'enfant, puisque environ 90% des formes sont séronégatives avec les techniques habituelles.

Ce test biologique faisant souvent défaut, d'autres tentatives de mise en évidence du FR par des méthodes plus sensibles ont été proposées. Elles se heurtent cependant, soit à l'infidélité de la technique, soit à la difficulté de réalisation.

La mise en évidence de RR, tant dans les formes séropositives, que séronégatives de l'adulte, constitue une importante étape dans l'étude des polyarthrites rhumatoïdes et permet de progresser tant dans les moyens diagnostiques que dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques de la maladie.

Il existe en effet une population leucocytaire (à grande prédominance lymphocytaire) capables de former des rosettes avec des erythrocytes sensibilisés par l'anti-immunoglobuline utilisée pour la détection du facteur rhumatoïde dans la réaction de Waaler-Rose.

.../...

Cette population lymphocytaire reflète en quelque sorte au niveau cellulaire la sensibilisation vis-à-vis des immunoglobulines jusqu'alors décelée par des méthodes immunochimiques.

Il nous a paru intéressant d'appliquer cette méthode biologique à l'étude des polyarthrites juvéniles dans chacune de ces trois variétés.

ABREVIATIONS UTILISEES

- RICE : Rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfance
- S : Forme systémique ou maladie de Still
- PA : Forme polyarticulaire
- OA : Oligoarthrite
- MA : Monoarthrite
- RR : Rosette rhumatoïde
- FR : Facteur rhumatoïde
- FAN : Facteur anti-nucléaire
- VS : Vitesse de sédimentation
- IgG : Immunoglobuline G
- IgA : Immunoglobuline A
- IgM : Immunoglobuline M
- IgD : Immunoglobuline D
- ICA : Immunocyto-adhérence
- AC : anticorps
- AG : Antigène
- CFR : Cellules formant les rosettes
- CFP : Cellules formant les plaques
- GRM : Globule rouge du mouton
- GRH : Globule rouge humain
- GRP_i : Globule rouge du pigeon
- GRP_o : Globule rouge du poulet
- CFR_c : Cellules formant les rosettes spontanées
- DS : Déviation Standard
- PR : Polyarthrite rhumatoïde

-:-:-:-:-

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL

recherche

Depuis le début de l'année 1971, la ~~la~~ des RR a été réalisée chez 63 sujets, parmi lesquels 29 enfants atteints de RICE, 8 cas apparentés et 26 témoins.

I.- Les enfants atteints de RICE sont suivis et traités dans le service de Monsieur le Professeur MOZZICONACCI pour la plupart depuis Janvier 1969. Ils répondent aux trois formes cliniques habituellement décrites (36,38,39,51,87,108,109,120,121) et se répartissent ainsi :

1 - 12 cas de forme systémique ou maladie de Still dont les signes essentiels sont avant l'âge de 7 ans, un début très fébrile, une atteinte articulaire bilatérale et symétrique, donnant l'aspect de tumeur dorsale du carpe et du tarse, sans signes radiologiques en dehors d'une infiltration des parties molles, des signes cutanés à type d'érythèmes maculeux fugaces, parfois une atteinte séreuse (péricardite le plus souvent, mais aussi pleurésie, voire péritonite puriforme aseptique (61)). L'hypertrophie des organes lymphoïdes (splénomégalie et/ou adénopathies) est très fréquente. A ce tableau clinique aigu fébrile, sont associées une V.S. très accélérée, une hyperleucocytose considérable avec polynucléose (Tableau A).

l'on

2 - 7 cas de formes polyarticulaires parmi lesquels ~~xx~~ ~~xxxx~~ distinguer :

- 5 cas où le début, après l'âge de 7 ans, est plus insidieux et progressif que dans la forme systémique, mais où les autres signes, sauf les signes cutanés et viscéraux, peuvent être rencontrés de façon isolée.

- 2 cas où le début fut aigu dans la petite enfance, mais où l'évolution, après plusieurs années, a les caractères d'une

NOMS	Rosettes Rhumatoides	Age début	Age à l'examen	Durée Observ.	Réponse	Signes Art. à l'examen	Signes Viscéraux	Signes Systémiques	Hypertro- phie org. Lympho.	V.S.	Leucocy- tose	Traite- ment
I BAY... Agnès	+	2	4 6/12	2 6/12	+	-	-	+	+	100	40.000	ACTH retard
II DAG... Marie	+	14 8/12	15	4/12	+	+	-	+	+	80	15.000	Predni- sone
III LEB... Anne	+	7	12	5	+	+	+	-	+	100	40.000	ACTH retard Chlorambucil
IV BAT... Fabrice	+	2	2 2/12	2/12	+	-	-	+	-	95	23.000	Predni- sone
V MOY... Florence	+	3	5	2	+	-	-	+	-	100	37.700	ACTH retard
VI MAR... Ginette	+	2 4/12	2 4/12	4	+	+	+	+	+	100	28.000	ACTH retard
VII NGE... Anatole	+	4	10 4/12	6	+	-	-	-	+	90		Acide acétyl Salicylique
VIII VER... José	+	9	11 2/12	2	+	+	-	+	+	70	43.000	Acide Naflu- mique
IX LAL... Bertrand	-	5 7/12	9	3 6/12	+	-	+	-	-	100	22.000	
X LEL... Jean	-	8	10 6/12	2 6/12	+	+	-	+	-	38	49.800	Indomé- tacine
XI MAL... Didier	-	4 6/12	7 5/12	3	+	+	+	+	-	85	40.000	Predni- sone
XII SCH... Muriel	-	6/12	3 10/12	3	+	+	-	-	+	100	26.800	ACTH retard

TABEAU A = FORMES SYSTEMIQUES.

NOMS	Rosettes rhéumatoïdes	Age au début	Age à l'examen	Durée Observ.	Élévée	Signes Art. & l'examen	Signes Viscéraux	Signes Cutanés	Hypertension systolique	V.C.	Densité- tose	Traitement
XIII APF... Marc	+	9 6/12	10 6/12	1	-	+	-	-	+	25	3.200	Acide acétyl salicylique
XIV GOI... Nathalie	+	4 6/12	5 7/12	1	+	+	-	-	+	30	10.800	Predni- sone
XV FRE... Guy	+	2	22 9/12	22	+	+	-	+	+	100	25.000	Predni- sone
XVI HUN... Carole	+	10	10 5/12	5/12	+	+	-	-	+	100	6.200	Acide acétyl salicylique
XVII HOA... Bernadette	+	9	9 3/12	3/12	+	-	-	-	-	70	13.650	Predni- sone
XVIII LAR... Jean	+	6	8 10/12	1	+	-	-	-	+	8	7.900	
XIX DEL... Christine	-	6/12	9	8	+	+	+	-	-	59	13.600	ACTH retard

TABLEAU B = FORMES POLYARTICULAIRES.

forme progressive dans un cas, et d'une forme juvénile persistante à l'âge adulte, avec atteinte sévère des hanches dans l'autre cas (89). La VS est le plus souvent modérément accélérée, et la leucocytose peu élevée (Tableau B).

3 - 10 formes oligo ou mono-articulaires où le début, souvent après l'âge de 7 ans, atteint moins de quatre articulations, avec peu ou pas de fièvre, pas de signes viscéraux, une atteinte lymphoïde rare et minime. La V.S. peut être normale ou un peu accélérée, la leucocytose habituellement est normale (Tableau C).

4 - Dans tous les cas, le facteur rhumatoïde et le facteur antinucléaire sont absents le plus souvent, ou parfois douteux.

5 - Quatre immunoglobulines ont été dosées au moment de la recherche des rosettes rhumatoïdes. Elles dépassent parfois les 2 DS. L'IgD paraît plus fréquemment élevée que les trois autres immunoglobulines (Tableau D).

6 - 3 cas apparentés (Tableau E) où l'on distingue

1 - 4 observations de syndrome fébrile comportant des signes cutanés, des arthralgies fugaces et discrètes, une hypertrophie considérable des organes lymphoïdes pouvant évoquer une subsepsis hyperergica (149).

2 - Deux observations de syndrome hyperfébrile et cachectisant avec atteinte séreuse puriforme aseptique abdominale et péricardique, ou pleuropéricardique, arthralgies très discrètes et minimales, sans signes cutanés ou lymphoïdes, avec une V.S. très accélérée, une hyperleucocytose massive.

3 - Un enfant atteint d'uveïte fébrile avec splénomégalie (40)

4 - Un syndrome articulaire douloureux coxo-fémoral et sacro-iliaque droit

.../...

NOMS	Rosettes Rhumatoïdes	Age Début	Age à l'examen	Durée Observ.	Plèvre	Signes Art. à l'examen	Signes Viscéraux	Signes Cutanés	Hypertro- phie lym- phoïde	V.S.	Leucocy- tose	Traite- ment
XX AMR... Sylvie	+	15			+	+	-	+	-	100	18.000	Acide Niflu- mique
XXI KMO... Philippe	+	8	15 2/12	7 ans	+	+	-	-	+	40	8.950	
XXII ANZ... Marina	-	7	13 4/12	4 ans	+	+	-	+	-	66	15.000	Antal- giques
XXIII AUG... Patrick	-	11	11 6/12	6 mois	-	+	-	-	+	29	15.400	Acide acétyl Salicylique
XXIV BAR... Philippe	-	3	3 3/12	3 mois	-	-	-	-	-	3		Predni- sone
XXV BAR... Laurence	-	7	7 6/12	6 mois	-	+	-	-	+	47	10.100	Acide acétyl Salicylique
XXVI CAR... Marc	-	5 6/12	6 10/12	1 an	-	-	-	-	-	9	21.400	ACTH retard
XXVII GUE... Isabelle	-	10	11	1 an	-	+	-	-	-	100	11.300	
XXVIII SCO... Jean	-	9 6/12	9 7/12	1 mois	+	-	-	+	-	100	10.800	Acide Acétyl Salicylique
XXIX RUE... Eduardo	-	5 4/12	7	1 an 1/2	-	+	-	-	+	47	9.600	Acide Acétyl Salicylique

TABLEAU C = FORMES OLIGO-MONO-ARTICULAIRES.

		FR	FAN	IgG	IgA	IgM	IgD
I	BAY... Agnès	+	-	225	1920	1500	5000
II	DAG... Marie	-	-	110	140	150	
III	LEB... Anne	-		65	60	25	11
IV	BAT... Fabrice	-	-	113	64	512	12
V	MOY... Florence	-	-	146	173	330	100
VI	MAR... Ginette	±		72	71	156	76
VII	NGE... Anatole	-	-	381	209	663	88
VIII	VEL... José	-	-	387	500	430	100
IX	LAL... Bertrand	-	-	140	190	420	21
X	LEL... Jean	±	-	100	60	384	64
XI	MAL... Didier	-	-	115	75	170	96
XII	SCN... Muriel	-	-	89	243	336	8
XIII	APP... Marc	-		140	74	165	
XIV	GOI... Nathalie	-	-	75	78	320	8
XV	FRE... Guy	-	-	45	147	465	24
XVI	HUN... Carole	-		103	84	125	63
XVII	HUA... Bernadette	+		96	155	352	14
XVIII	LAR... Jean			96	101	352	53
XIX	DEL... Christine	-	-	155	170	240	110
XX	AVR... Sylvie	-	±	116	93	485	0
XXI	HU... Philippe	-		90	97	307	40
XXII	ANZ... Marina	-	±	280	132	400	9,6
XXIII	AUG... Patrick	-	-	126	87	200	60
XXIV	BAR... Philippe						
XXV	BAR... Laurence		+	229	150	380	14
XXVI	CAR... Marc	-		150	131	145	43
XXVII	GUE... Isabelle	-	-	285	340	309	264
XXVIII	SCO... Jean	-		76	40	85	78
XXIX	RUE... Eduardo	-		102	114	137	71

TABLEAU D =

FACTEUR RHUMATOÏDE (FR) FACTEUR ANTINUCLEAIRE (FAN) ET TAUX D'IMMUNOGLOBULINES AU COURS DES RICE.

NOMS	DC	Rosettes Rhumatoïdes	Age Début	Age 1 ^{er} examen	Durée Observ.	Fièvre	Signes art.	Signes viscéraux	Signes cutanés	Hyper- trophie	V.S. Max.	Leucocy- tose	FR	FAN	IgG	IgA	IgM	IgD	Traite- ment
DAR. Gualdine xxx	WF?	+	2/12	8 3/12	8	+	+	-	+++	+	100	18.000	-	-	165	285	230	200	
DAL. Frédéric xxxj	WF?	-	6/12	3	2 6/12	+	+	-	+++	+++	90	38.000	-	-	121	148	430	13	
GOD. Pascale xxxii	WF?	-	2/12	8 4/12	8	+	++	-	+++	+++	54	30.000	-	-	68	220	170	41	
LAN. Jacques xxxiii	WF?	-	4 8/12	5	4/12	+	++	-	++	-	100	27.000	-	-					
ALO. Gilles xxxiv	poly serite	-	2 10/12	7 8/12	5	+	++	+++	-	-	100	44.800	-	-	155	37	105	62	Prednisone
COU. Bernadette xxxv	poly serite	-	11	11 1/12	1/12	+	+	+++	-	-	90	44.000	-	-		505	1375	60	Prednisone
HAM. Chakir xxxvi	uvéïte	+	10	11	1	+	-	-	-	+	99	16.800	-	-					Prednisone
RHE. Nathalie xxxvii	SPA?	-	13	13 1/12	1/12	+	+	-	-	-	45	8.800	-	-					Phényl Butazone

TABEAU E = SYNDROMES APPARENTES AUX RICE:

DC: DIAGNOSTIC CLINIQUE

WF: SYNDROME DE WISSLER ET FANCONI

SPA: SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

III.- Témoins (Tableau F)

Nos témoins ont été répartis en quatre catégories.

1 - Syndromes immunitaires (8 cas)

- de carence partielle (3 cas), un frère et une soeur atteints d'ataxie télangiectasie, un enfant atteint de syndrome de Wiscott-Aldrich.

- deux syndromes auto immuns : une dermatomyosite, un lupus érythémateux disséminé vraisemblable.

- une myosite.

- une polyadénopathie inflammatoire.

- un rhumatisme articulaire aigu.

2 - Syndromes infectieux intercurrents (5 cas)

- une spondilodiscite d'étiologie inconnue, guérie après traitement antibiotique prolongé.

- une réaction vaccinale.

- une dermite surinfectée.

- une septicémie.

- un abcès amygdalien.

3 - Des maladies variées, sans implication immunitaire connue (8 cas)

- un diabète insipide.

- une obésité.

- une épidermo-dystrophie verruciforme.

- un syndrome confusionnel avec oedème du fond d'oeil.

- un asthme.

- une rhinopharyngite.

SYNDROMES IMMUNITAIRES (7)	SYNDROMES INFECTIEUX (3)	SYNDROMES VARIES (7)	DONNEURS DE SANG
1ALB. Gloria Ataxie Télangiectasie	9BRA. Denise Spondilodiscite	14AYM. Valérie Diabète insipide	5 donneurs normaux du Centre de Transfusion Sanguine
2ALB. José Ataxie Télangiectasie	10MAG. Myriam Réaction vaccinale	15GEL. Vincent Rhinopharyngite	
3RIG. Alain Synd. Wiscott Aldrich	11LEL. Nathalie Dermite infectée	16RAP. Epidermodystrophie verruciforme	
4VER. Pascal Dermatomyosite	12CHR. Septicémie	17MAU. Patricia Syndrome confusionnel	
5PRI. Eric Myosite ?	13NIM. Absès amygdalien	18DAR. Fièvre isolée	
6VAZ. Mireille LED ?		19VIN. Béatrice Asthme	
7BLA. Nathalie Adénopathie		20FLE. Nicole Obésité	
8CAS. Rhumatisme articulai- re aigu		21CAP. Fièvre isolée	

TABEAU F- TEMAINS.

- une fièvre isolée de 48 heures chez deux enfants.

4 - Cinq donneurs normaux du Centre de Transfusion Sanguine.

AU COURS DES RICE

LES ROSETTES RHUMATOIDES

ont été recherchées.

- à des âges divers (de deux ans à vingt-deux ans).

- à un stade variable de l'évolution, de deux mois à vingt ans, après le début de la maladie.

- au cours d'une poussée articulaire ou d'une période d'accalmie souvent favorisée par :

- la thérapeutique :

. ACTH-retard 1 mg/m², une injection intra-musculaire une à trois fois par semaine.

. Prednisone aux doses minimum, efficaces en prise discontinue.

. Chlorambucil

. Anti-inflammatoires et antalgiques divers.

METHODES

La préparation des rosettes rhumatoïdes répond à la technique décrite par J.F. BACH et F. DELBARRE (128). Les lymphocytes du malade sont isolés et mis au contact d'hématies humaines revêtues d'un anti sérum de lapin anti globules rouges humains. Trois opérations principales sont nécessaires (Figure 1)

- l'isolement des lymphocytes,

- la préparation des hématies sensibilisées,

- la réalisation des RR.

.../...

I.- ISOLEMENT DES LYMPHOCYTES

Nous avons utilisé la technique décrite par HARRIS et UKAEJIOFO (77) : 10 ml du sang du malade sont prélevés par ponction veineuse sur trois à quatre gouttes d'héparine (Liquémine Roche, ampoules de 1 ml, 2 500 U), moins de deux heures avant l'examen. Après dilution du sang au quart dans du Hanks, la suspension est mise en contact avec un mélange de Ficoll-Triosil. Celui-ci est préparé par un mélange de Ficoll (Pharmacia, Uppsala) dix ml à 9% et Triosil (Nyegaard and Co, Oslo) vingt-quatre ml à 34%, au moment de l'emploi.

Le sang est versé avec précaution à l'aide d'une pipette le long de la paroi du tube à centrifuger contenant le Ficoll-Triosil, de façon à obtenir une limite de séparation nette entre les deux milieux. Centrifugation 20 minutes à 2.400 tpm.

La couche lymphocytaire, recueillie, centrifugée, est lavée deux fois dans du Hanks (centrifugation de 10 minutes à 1.200 tpm).

Les lymphocytes sont numérés et ajustés de façon à obtenir 1.500 cellules/mm³.

II.- PREPARATION DES HEMATIES SENSIBILISEES

Les hématies utilisées ont été, soit les propres hématies du malade, soit les hématies de donneur de groupe O Rhésus négatif ou O Rhésus positif, prélevées le jour même au Centre de Transfusion Sanguine.

Un demi à un ml de sang, est recueilli dans un tube à hémolyse, centrifugé à 2.500 tpm, pendant 10 minutes.

Le culot est lavé trois fois dans du liquide de Hanks et resuspendu à 2% (0,2 ml de culot pour dix ml de Hanks).

Deux ml de la suspension d'hématies sont incubés à 37°C pendant une heure en présence de l'hémagglutinine de l'Institut Pasteur, utilisée pour la détermination du test de Waaler Rose modifié (88) (xx) à doses subagglutinantes.

.../...

Il s'agit d'un immun sérum de lapin anti globules rouges humains, préparé à partir d'un pool de donneurs. L'immun sérum est lyophilisé, remis en solution dans 1 ml de sérum physiologique au moment de l'emploi. La dilution nécessaire est indiquée pour chaque lot de sérum. Les lots 08 7551, 10 7551, et 17 7551 ont été utilisés. La suspension obtenue a été employée pure, diluée au 1/2, 1/4, 1/8. Ces deux dernières dilutions, qui n'ont jamais montré la formation de rosettes chez des sujets positifs, ont été abandonnées ultérieurement.

III.- REALISATION DES ROSETTES

Après une heure de bain-marie à 37°, les hématies sensibilisées à l'hémagglutinine sont centrifugées. Le culot est resuspendu dans 4 ml de Hanks, afin d'obtenir 100 000 hématies par mm^3
Dans chaque tube sont mélangés : 0,25 ml d'hématies
0,2 ml de lymphocytes
0,5 ml de Hanks.

La suspension est centrifugée 5 minutes à 1.200 tpm.

Les tubes bouchés sont disposés sur un agitateur rotatif pendant 10 minutes à 20 tpm. La lecture est faite au microscope dans une cellule de Malassez où sont comptés le nombre de rosettes par mm^3 et le nombre de lymphocytes par mm^3 .

Sont retenues comme rosettes rhumatoïdes, les agglutinations d'au moins quatre hématies autour d'une cellule mononucléé nettement identifiable.

Les résultats sont exprimés en nombre de rosettes pour 1000 lymphocytes.

.../...

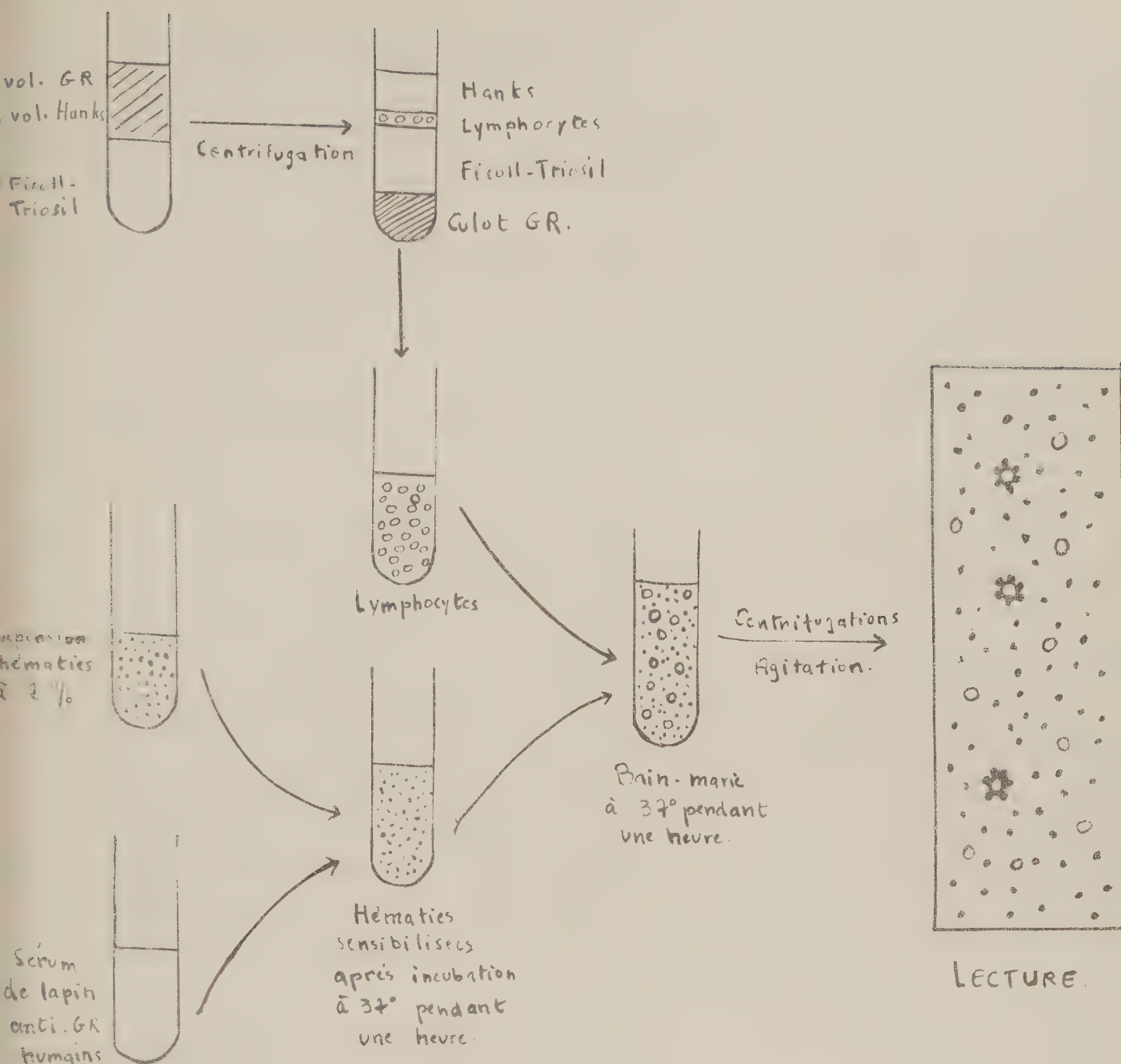


Figure 1.

Technique de préparation des rosettes.

AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

I.- Les examens courants : hématologiques, vitesse de sédimentation, immuno-électrophorèse sont effectués dans tous les cas.

II.- La recherche du facteur rhumatoïde dans le sérum a été faite suivant les méthodes classiques de la réaction de Waaler-Rose et du latex.

III.- Les facteurs antinucléaires sont déterminés par immuno-fluorescence.

IV.- La détermination quantitative de quatre immunoglobulines

IgG, IgA, IgM, IgD a été réalisée dans le laboratoire du Professeur MOZZICONACCI par Blandine GENY, qui a rapporté précisément la technique dans sa thèse (62).

Le dosage est effectué selon la méthode d'immunodiffusion radiale de MANCINI (103). Les taux moyens des immunoglobulines en fonction de l'âge ont été calculés en faisant la moyenne des principales données de la littérature (23,73,85,99)* pour les IgG, IgA, IgM et suivant BERG et JOHANNSON (24) pour l'IgD. Ces résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au sérum de référence de l'OMS 6737 et 6797 (128) (127) (Tableau G). Les taux en fonction de l'âge sont reportés sur les courbes (fig.2,3,4,5).

METHODES STATISTIQUES

Nous avons utilisé le test du X^2 et le test de la probabilité binomiale pour les petits échantillons.

* 100,128,133;135,143.

	gramme/litre	100 %
IgG	11	100 %
IgA	1,75	100 %
IgM	0,45	100 %
IgD	0,14	100 %

TABLEAU G

TAUX DES IMMUNOGLOBULINES EN FONCTION DU SERUM DE

REFERENCE DE L'OMS.

% Serum OMS

○ 381
× 285
○ 187

× 280

200

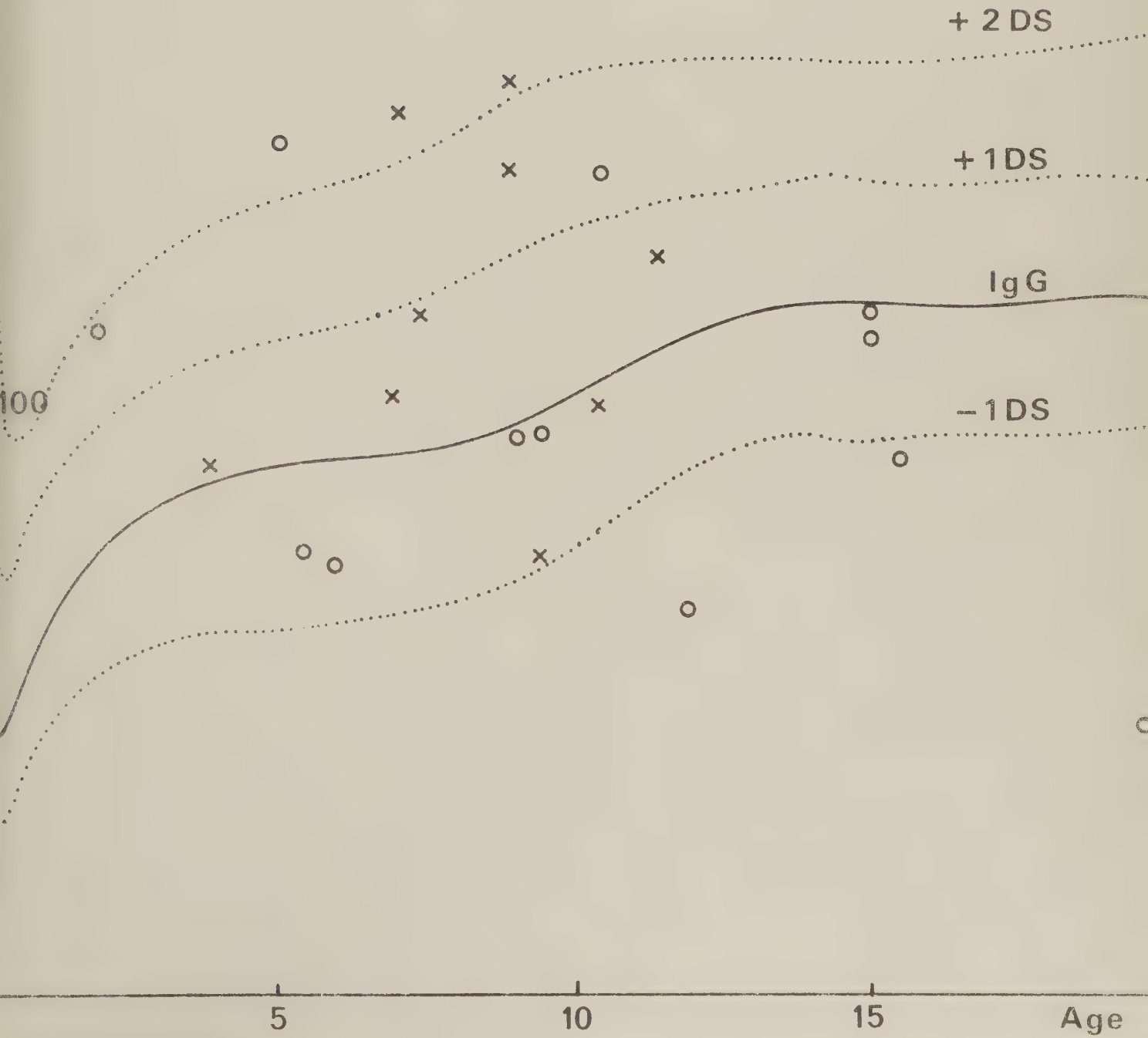


fig. 2

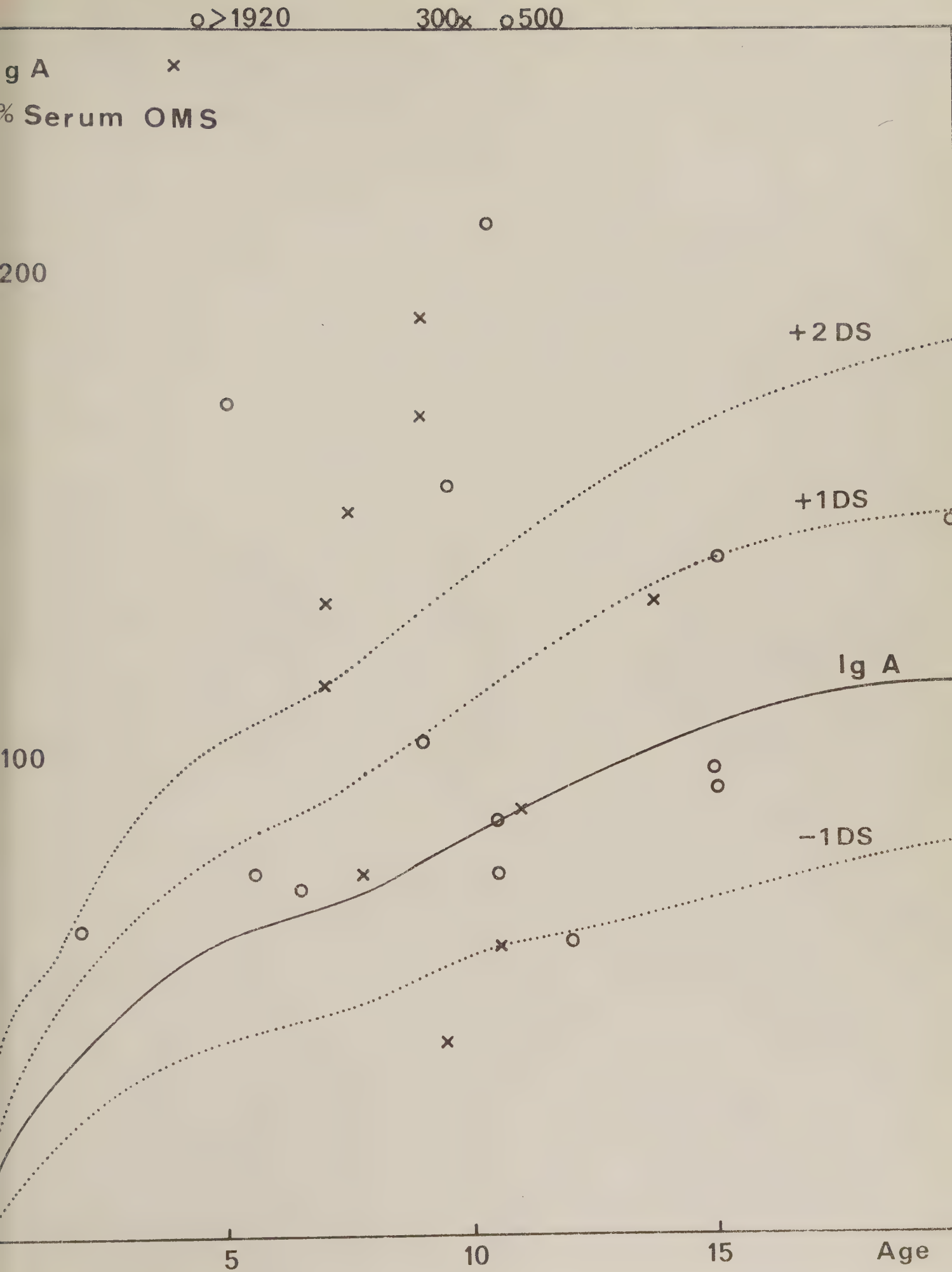


fig. 3

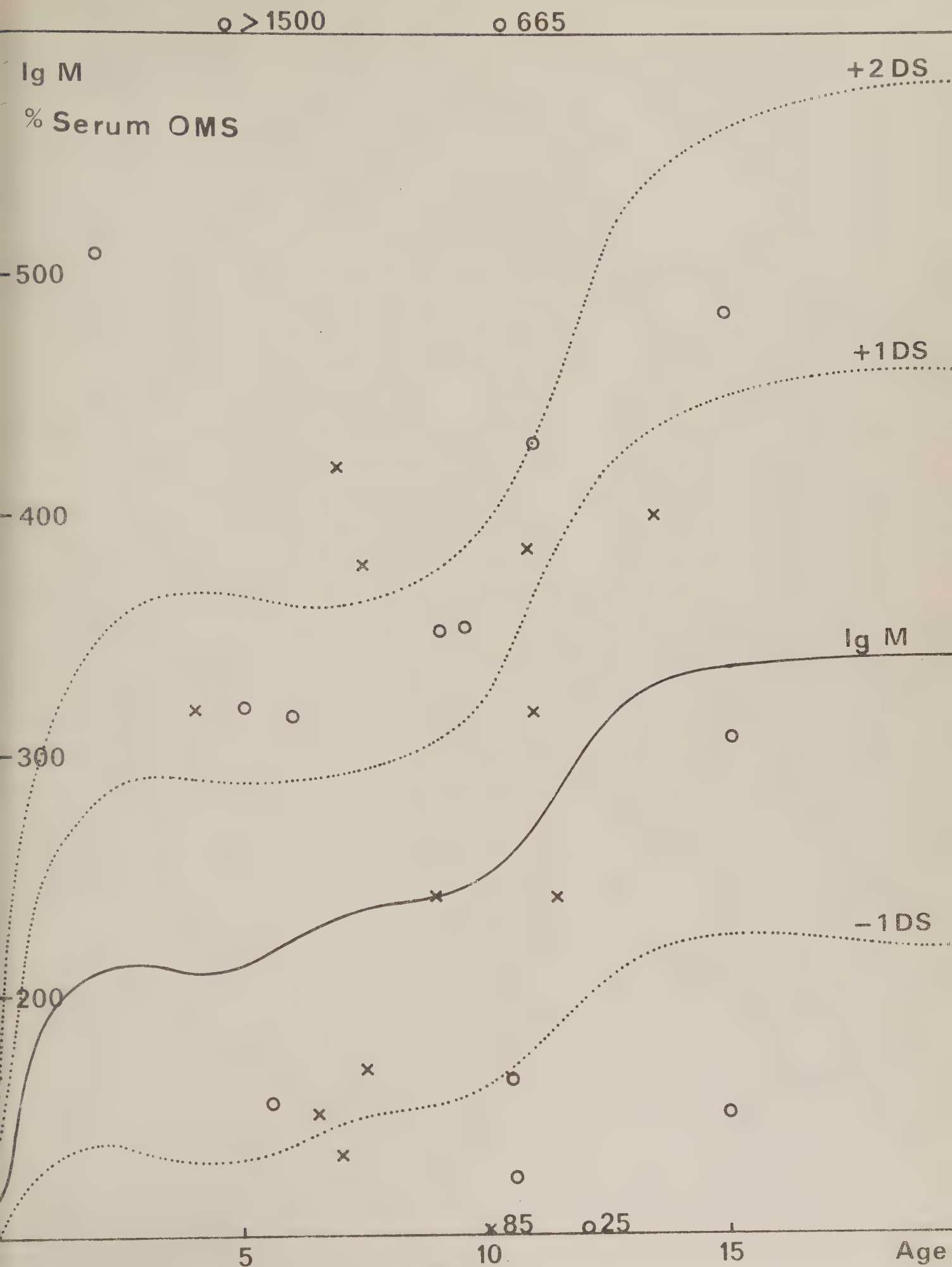


fig. 4

% Serum OMS

o > 5000

x 264

200

100

+2 DS

+1 DS

IgD

-1 DS

Age

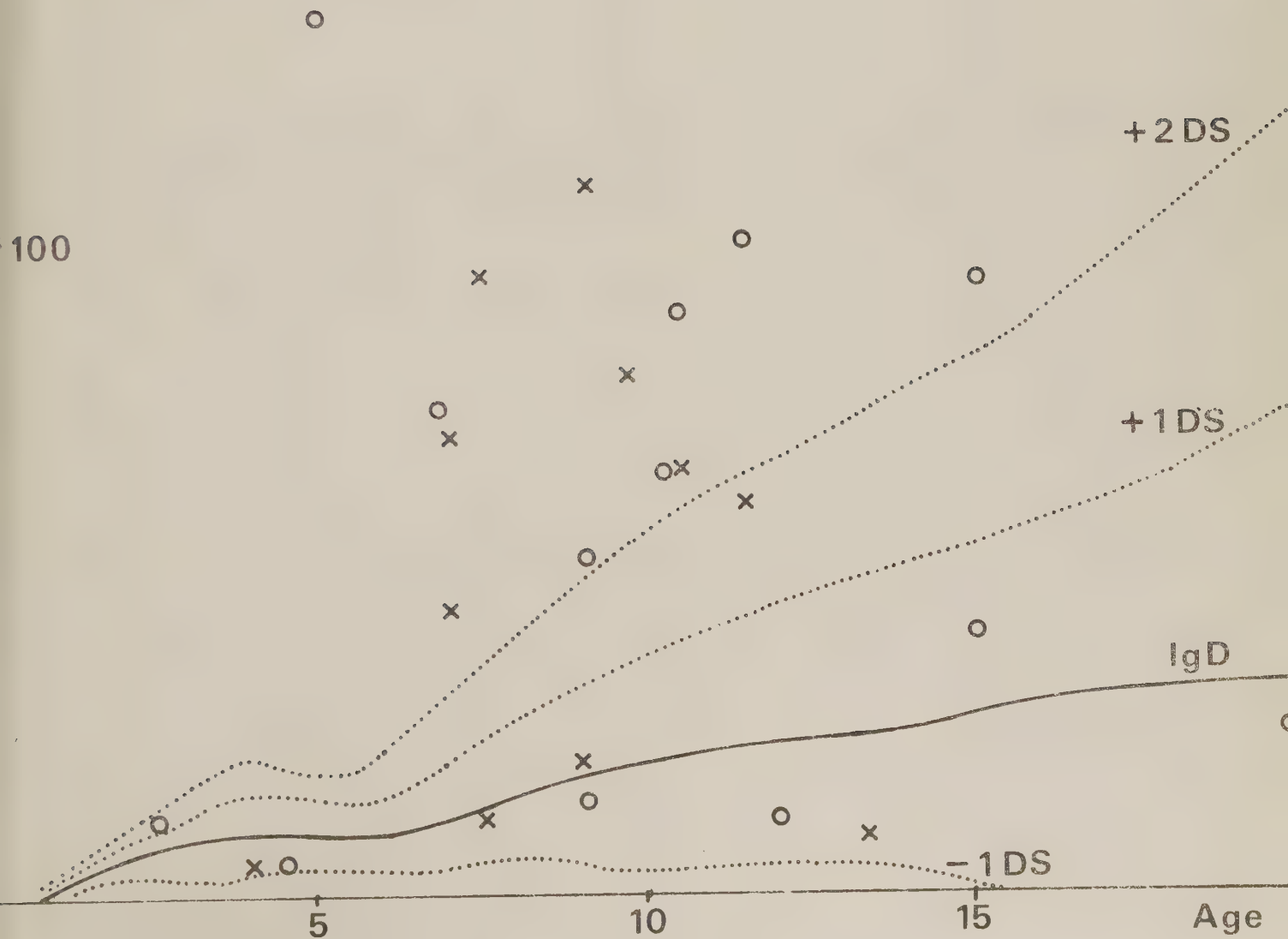


fig. 5

RESULTATS

Nous exposerons successivement :

- les résultats globaux,
- les résultats par rapport à chacune des formes cliniques,
- les résultats en fonction des principaux signes cliniques, biologiques, et de la thérapeutique.

RESULTATS GLOBAUX

Les tests ont été effectués (Tableau H) souvent plusieurs fois chez un même sujet. Chez les témoins, le plus souvent, un seul test a pu être fait en raison de la courte durée de l'hospitalisation.

Dans les RICE 16 fois sur 29 ont été trouvées des RR, soit dans plus de 50% des cas, réparties ainsi:

14 fois	6%.
2 fois	3%.

Parmi les 8 cas douteux, dans deux cas seulement ont été constatées des RR: 7% dans le cas XXX, mais une seule fois sur quatre examens pratiqués, et 15% dans le cas XXXVI, où l'enfant présente une uvéite (Tableau I₄).

Chez trois témoins sont retrouvées des RR, au cours d'une myosite probable (cas 6), au cours d'un syndrome polyadénomégalique (cas 9), et à un taux élevé (cas 7), à plus de 30% au cours d'une spondylodiscite. Parmi les témoins ayant des maladies sans portée immunologique connue, tous les tests sont négatifs (Tableau I₅). Les 5 donneurs du Centre de Transfusion Sanguine également.

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les RICE (16 cas positifs sur 29) et les témoins pris de façon globale (3 cas positifs sur 29) (Tableau J₁), ainsi que entre les RICE et les témoins atteints de maladies variées sans

.../...

DULUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
I BAY. Agnès		4 6 0	2 4 0	0,5 0 0
II DAG. Marie	36	0 12 8	0 5	0
III LEB. Anne		1 1 0	1 0 0	0 0 0
IV BAT. Fabrice	10 9	5 3		
V MOY. Florence	6 4	4 2 0 0	3 2	1 1
VIMAR. Ginette		16	2	0
VINGE. Anatole	7	2		
VIII VER. José	6	0 1	0	0
IX LAL. Bertrand	0	0 0	0	0
X LEL. Jean		0 0	0 0	0 0
XI MAL. Didier	0	0		
XII SCH. Muriel	0	0		

TABLEAU I₁

AU COURS DES FORMES SYSTEMIQUES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
APP. Marc XIII	2 3	2		
GOI. Nathalie XIV	38	10 7 10	1 2	0 0
FRE. Guy XV	36 7	2 0,7		
HUN. Carole XVI	0 Aggl.	6		
HOA. Bernadette XVII	6 10	1 1		
LAR. Jean XVIII	22	7		
DEL. Christine XIX	0	0		

TABLEAU I₂

AU COURS DES FORMES POLYARTICULAIRES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
AVR. Sylvie XX	7	9 2		
KHO. Philippe XXI	15	8		
ANZ. Marina XXII	0	0 0	0	0
AUG. Patrick XXIII		0	0	0
BAR. Philippe XXIV	0	0 0	0	0
BAR. Laurence XXV		0 0	0 0	0 0
CAR. Marc XXVI		0	0	0
GUE. Isabelle XXVII		0 0	0 0	0 0
SCO. Jean XXVIII		0	0	0
RUE. Christiane XXIX Eduardo	0 0	0 0		

TABLEAU I₃

AU COURS DES FORMES OLIGO-MONO-ARTICULAIRES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
DAR. Géraldine XXX	0 0 0	7 0 0	2	0
DAL. Frédéric XXXI		0 0 0	0 0 0	0 0 0
GOD. Pascal XXXII		0	0	0
LAN. Jacques XXXIII	0	0		
ALO. Gilles XXXIV		0	0	0
COU. Bernadette XXXV		0 0	0 0	0 0
HAM. Chakir XXXVI	15	1 7	0	0
RHE. Nathalie XXXVII		0	0	0

TABLEAU I₄

AU COURS DES SYNDROMES APPARENTES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
ALB. Gloria 1				
ALB. José 2		0	0	0
RIG. Alain 3		0	0	0
VER. Pascal 4		0	0	0
VAZ. Mireille 5	0	0		
TRI. Eric 6		2	1	0
BLA. Nathalie 7	6	0		
DAS. 8	0	0		
BRA. Denise 9	30	2		
MAG. Myriam 10	0	0		
CHR. 11	0	0		
LEL. Nathalie 12	0	0		
MIM. 13	0	0		
AYM. Valérie 14		0	0	0
FLE. Nicole 15	0	0		
RAP. 16	0	0		
MAU. Patricia 17	0	0		
VIN. Béatrice 18	0	0		
GEL. Vincent 19		0	0	0
DAR. 20	0	0		
CAP. 21	0	0		

TABLEAU I₅

CHEZ LES TEMOINS.

	gramme/litre	100 %
IgG	11	100 %
IgA	1,75	100 %
IgM	0,45	100 %
IgD	0,14	100 %

TABLEAU G

TAUX DES IMMUNOGLOBULINES EN FONCTION DU SERUM DE

REFERENCE DE L'OMS.

% Serum OMS

o 381
x 285
o 187

x 280

200

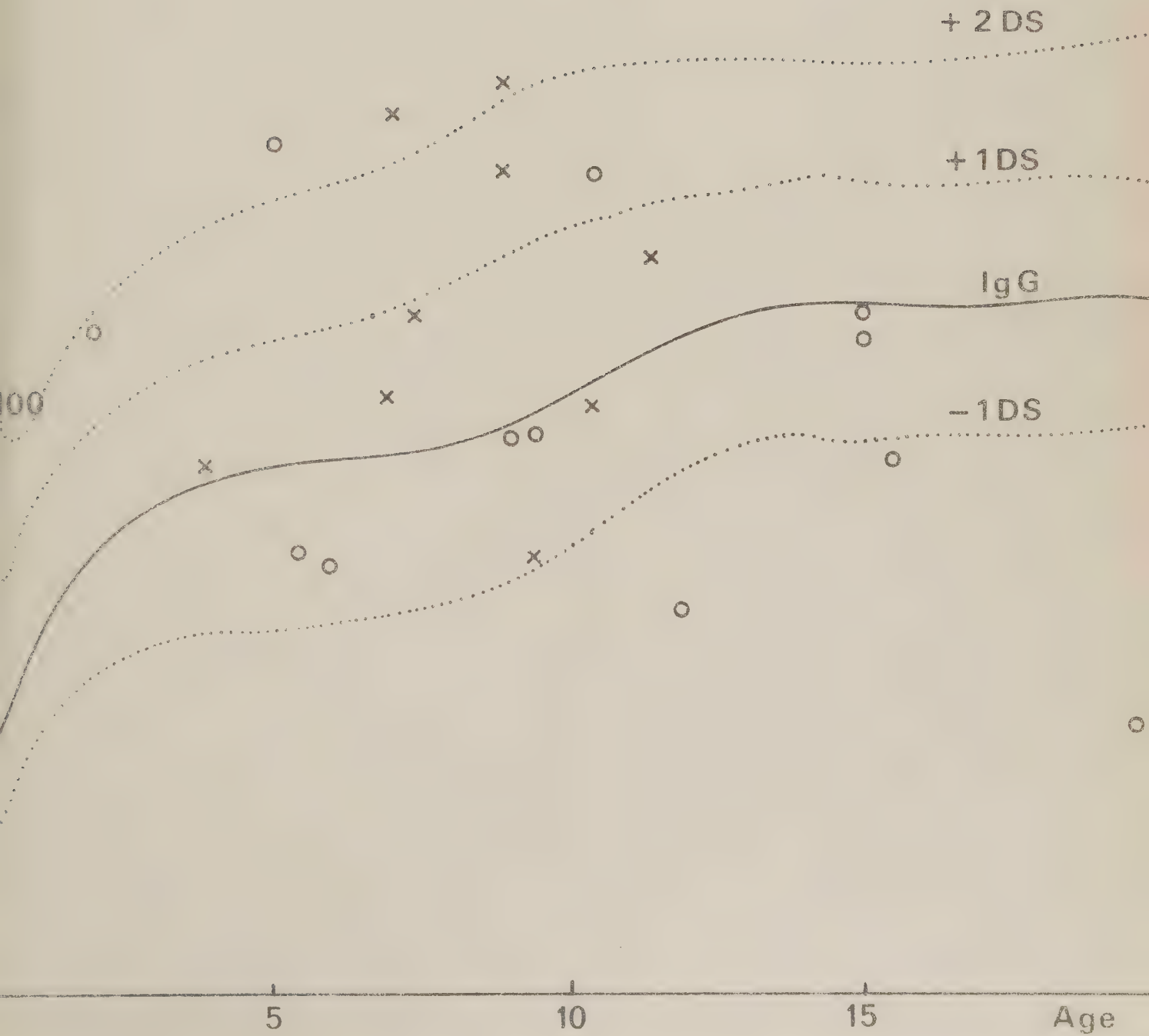


fig. 2

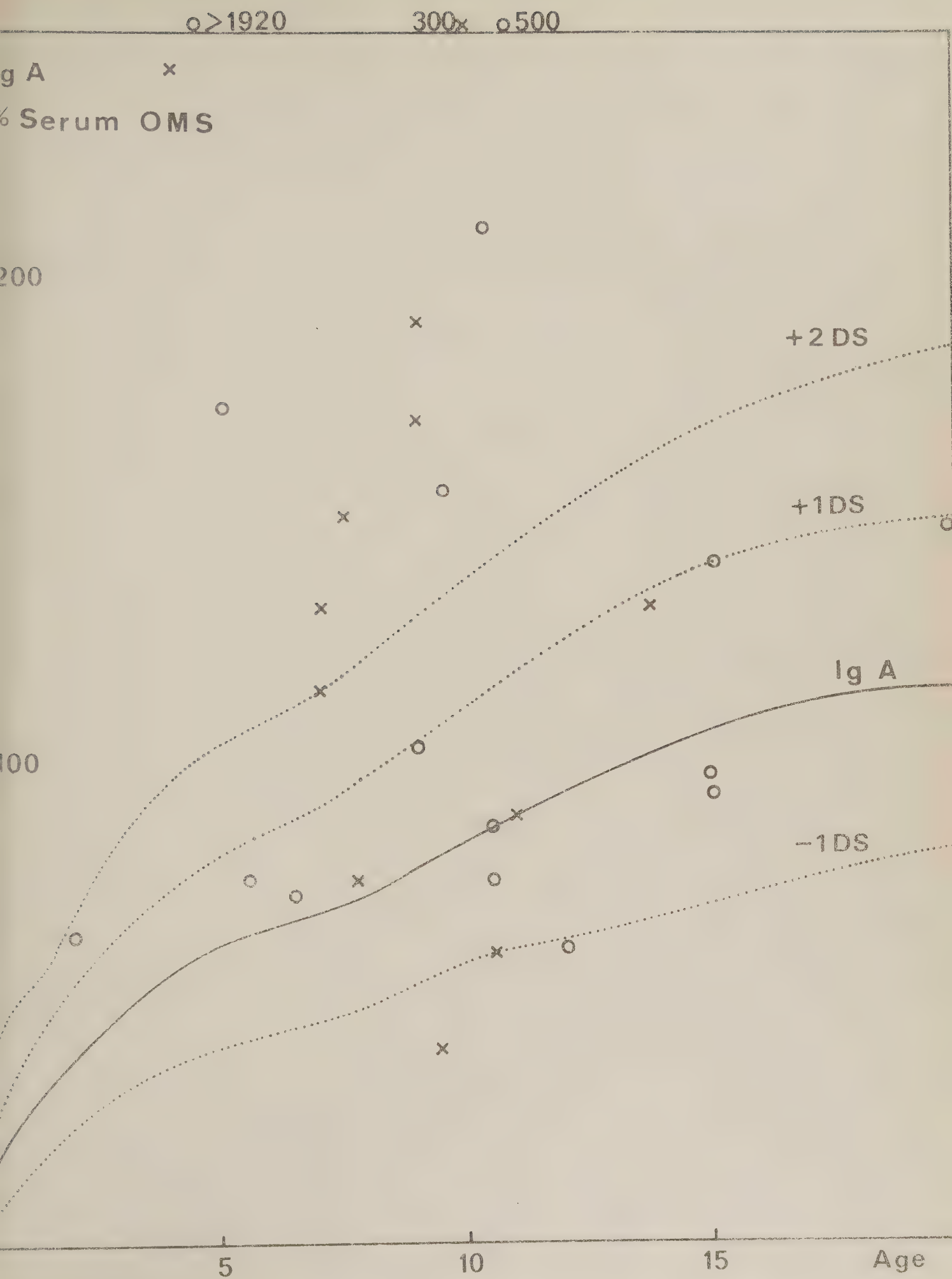


fig. 3

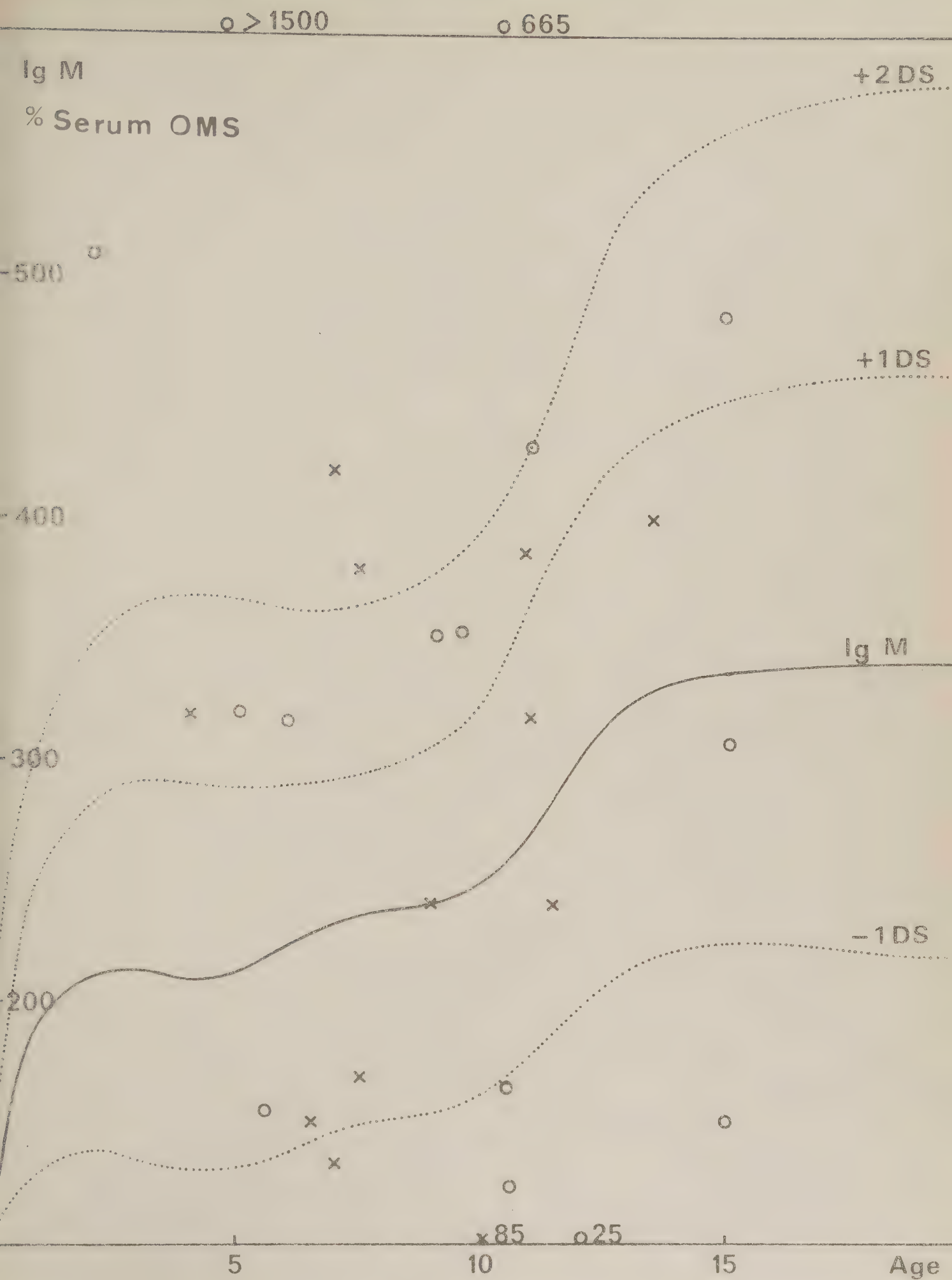


fig. 4

% Serum OMS

o > 5000

x 264

200

-100



fig. 5

RESULTATS

Nous exposerons successivement :

- les résultats globaux,
- les résultats par rapport à chacune des formes cliniques,
- les résultats en fonction des principaux signes cliniques, biologiques, et de la thérapeutique.

RESULTATS GLOBAUX

Les tests ont été effectués (Tableau H) souvent plusieurs fois chez un même sujet. Chez les témoins, le plus souvent, un seul test a pu être fait en raison de la courte durée de l'hospitalisation.

Dans les RICE 16 fois sur 29 ont été trouvées des RR, soit dans plus de 50% des cas, réparties ainsi:

14 fois	6%.
2 fois	3%.

Parmi les 8 cas douteux, dans deux cas seulement ont été constatées des RR: 7% dans le cas XXX, mais une seule fois sur quatre examens pratiqués, et 15% dans le casXXXVI, où l'enfant présente une uvéite (Tableau I₄).

Chez trois témoins sont retrouvées des RR, au cours d'une myosite probable (cas 6), au cours d'un syndrome polyadénomégalique (cas 9), et à un taux élevé (cas 7), à plus de 30% au cours d'une spondylodiscite. Parmi les témoins ayant des maladies sans portée immunologique connue, tous les tests sont négatifs (Tableau J₅). Les 5 donneurs du Centre de Transfusion Sanguine également.

Nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les RICE (16 cas positifs sur 29) et les témoins pris de façon globale (3 cas positifs sur 29) (Tableau J₁), ainsi que entre les RICE et les témoins atteints de maladies variées sans

.../...

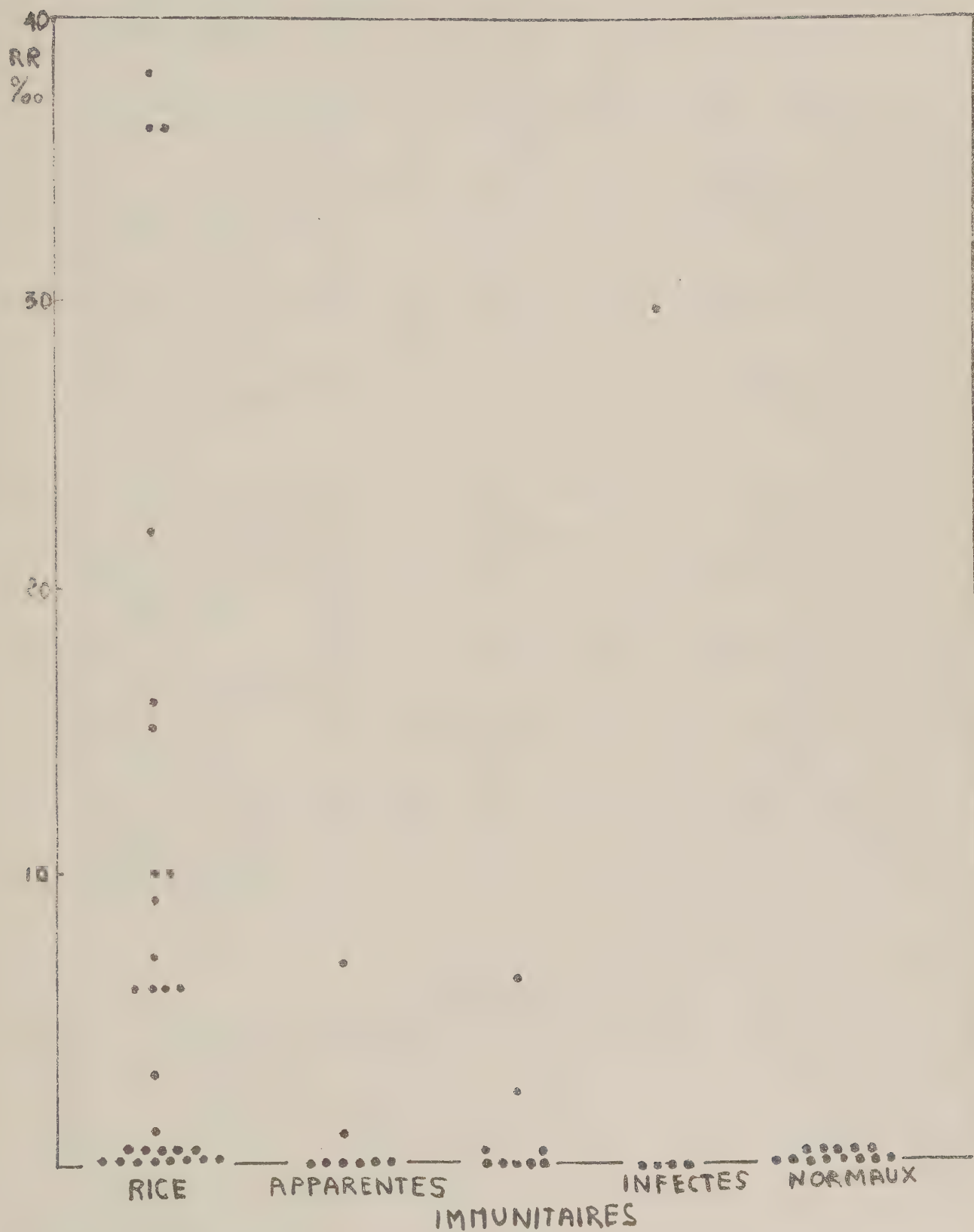


TABLEAU H.

DULUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
I BAY. Agnès		4 6 0	2 4 0	0,5 0 0
II DAG. Marie	36	0 12 8	0 5	0
III LEB. Anne		1 1 0	1 0 0	0 0 0
IV BAT. Fabrice	10 9	5 3		
MOY. Florence		4 2 0 0	3 2	1 1
VIMAR. Ginette		16	2	0
VINGE. Anatole	7	2		
VER. José		0 1	0	0
VIII	6			
LAL. Bertrand		0 0	0	0
IX	0			
LEL. Jean		0 0	0 0	0 0
X				
XI MAL. Didier	0	0		
XII SCH. Muriel	0	0		

TABLEAU I₁

AU COURS DES FORMES SYSTEMIQUES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
APP. Marc XIII	2 3	2		
GOI. Nathalie XIV	38	10 7 10	1 2	0 0
PEB. Guy XV	36 7	2 0,7		
HUN. Carole XVI	0 Aggl.	6		
HOA. Bernadette XVII	6 10	1 1		
LAR. Jean XVIII	22	7		
DEL. Christine XIX	0	0		

TABLEAU I₂

AU COURS DES FORMES POLYARTICULAIRES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
AVR. Sylvie XX	7	9 2		
KHO. Philippe XXI	15	8		
ANZ. Marina XXII	0	0 0	0	0
AUG. Patrick XXIII		0	0	0
BAR. Philippe XXIV	0	0 0	0	0
BAR. Laurence XXV		0 0	0 0	0 0
CAR. Marc XXVI		0	0	0
GUE. Isabelle XXVII		0 0	0 0	0 0
SCO. Jean XXVIII		0	0	0
RUE. Christine XXIX Eduardo	0 0	0 0		

TABLEAU I₃

AU COURS DES FORMES OLIGO-MONO-ARTICULAIRES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
DAR. Géraldine XXX	0 0 0	7 0 0	2	0
DAL. Frédéric XXXI		0 0 0	0 0 0	0 0 0
GOD. Pascal XXXII		0	0	0
LAN. Jacques XXXIII	0	0		
ALO. Gilles XXXIV		0	0	0
COU. Bernadette XXXV		0 0	0 0	0 0
HAM. Chakir XXXVI	15	1 7	0	0
RHE. Nathalie XXXVII		0	0	0

TABLEAU I₄

AU COURS DES SYNDROMES APPARENTES.

DILUTIONS	1/1	1/2	1/4	1/8
ALB. Gloria 1				
ALB. José 2		0	0	0
RIG. Alain 3		0	0	0
VER. Pascal 4		0	0	0
VAZ. Mireille 5	0	0		
TRI. Eric 6		2	1	0
BLA. Nathalie 7	6	0		
DAS. 8	0	0		
BRA. Denise 9	30	2		
MAG. Myriam 10	0	0		
CHR. 11	0	0		
LEL. Nathalie 12	0	0		
MIN. 13	0	0		
AYM. Valérie 14		0	0	0
FLE. Nicole 15	0	0		
RAP. 16	0	0		
MAU. Patricia 17	0	0		
VIN. Béatrice 18	0	0		
GEL. Vincent 19		0	0	0
DAR. 20	0	0		
CAP. 21	0	0		

TABLEAU I₅

CHEZ LES TEMOINS.

participation immunitaire (Tableau J₂). Par contre, la répartition en regard des syndromes apparentés, des syndromes immunitaires et des tableaux infectieux n'est pas statistiquement différente, puisque $p > 0,05$.

CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE RICE
(Tableau K)

Nous estimons à environ 65% le pourcentage de formes positives dans la maladie de Still, à 80% les formes polyarticulaires, à 20% les formes oligo ou mono-articulaires sur l'échantillon exploré.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la maladie de Still et les formes polyarticulaires ; entre la maladie de Still et les formes oligo-mono-articulaires, mais une différence entre l'ensemble des formes systémiques et polyarticulaires et les oligo-mono-arthrites, entre les formes polyarticulaires et les oligo-mono-arthrites.

CORRELATIONS ENTRE LES SIGNES CLINIQUES ET LE TEST DES R.R.

1 - Dans toutes les formes de RICE

Les tableaux L₁₋₂₋₃, montrent qu'il n'y a aucune relation entre l'existence ou non de RR et la durée de l'évolution, l'âge du début de la maladie, et l'âge au moment de l'examen.

2 - Les principaux signes cliniques sont énoncés dans le tableau M

Il paraît évident que le test des RR est aussi bien positif que négatif dans les formes comportant des signes viscéraux et des signes articulaires au moment de l'examen.

Par contre, la corrélation entre la positivité des RR et l'hypertrophie des organes lymphoïdes et les formes fébriles au début est statistiquement valable.

La différence entre le nombre de formes comportant des signes cutanés, dans les deux catégories, n'est pas significative.

MALADES ROSETTES	RICE	TEMOINS	TOTAL	χ^2
+	16	3	19	11,54
-	13	23	36	
TOTAL	29	26	56	

TABLEAU J₁

RICE ET TEMOINS GLOBAUX.

MALADES ROSETTES	RICE	APPARENTES	SYNDROMES IMMUNITAIRES	SYNDROMES INFECTIEUX	MALADIES NON IMMUNITAIRES
+	16	2	2	1	0
-	13	6	6	4	13
TOTAL	29	8	8	5	13
P		$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$p = 0,00026$

TABLEAU J₂

RICE ET DIFFERENTES CATEGORIES PATHOLOGIQUES.

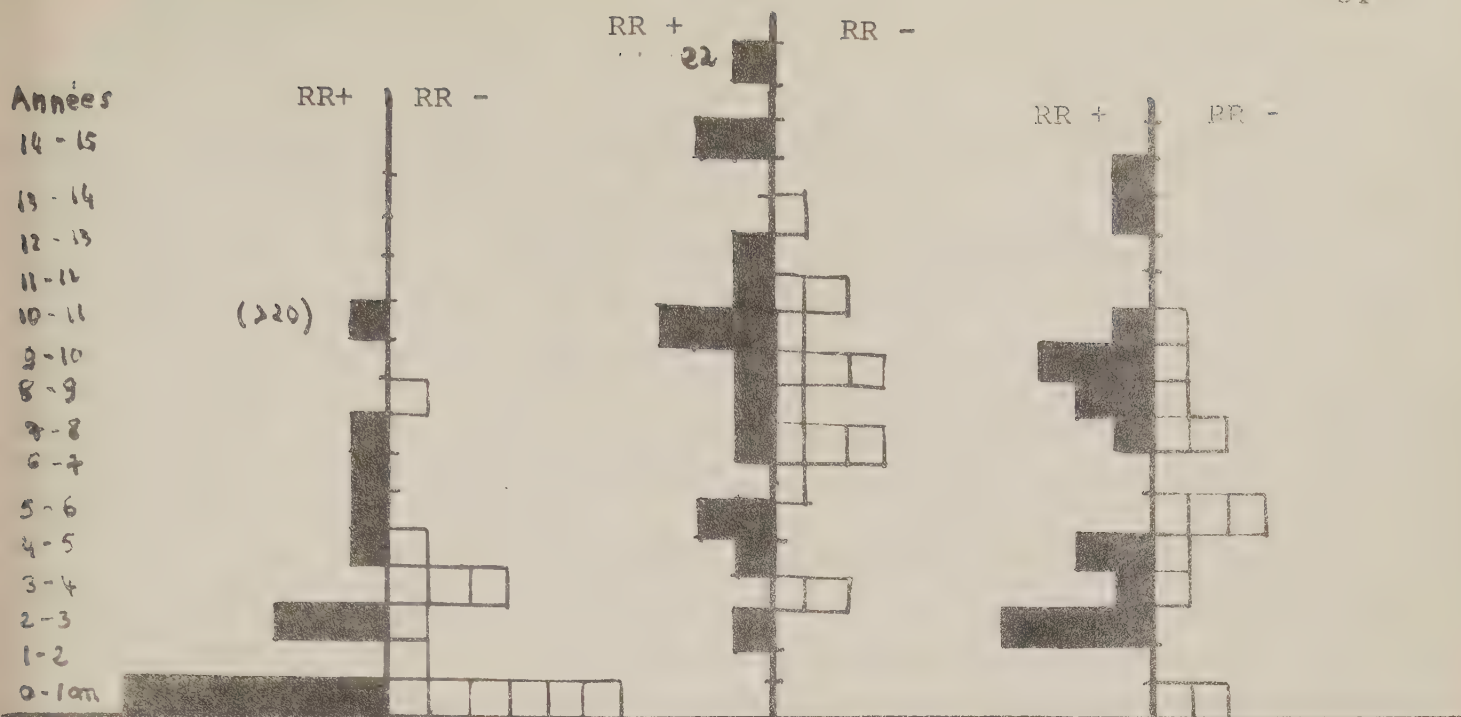


TABLEAU L₁

DUREE D'EVOLUTION

TABLEAU L₂

AGE A L'EXAMEN

TABLEAU L₃

AGE DU DEBUT

FORMES ROSETTES	S	PA	OA + MA
+	8	6	2
-	4	1	8

S et Pa	$P > 0,05$
PA et OAMA	$P < 0,05$
S et OAMA	$P > 0,05$
S + PA et OAMA	$X_2 = 7,634$

TABLEAU K

SUIVANT LES DIFFERENTES FORMES DE RICE.

3 - A l'intérieur de chaque groupe de RICE, nous constatons
(Tableaux N₁₋₂₋₃₋₄)

- Les signes cutanés sont surtout fréquents dans la maladie de Still, mais la répartition est à peu près équivalente dans les formes avec ou sans rosettes rhumatoïdes.

- Les signes articulaires au moment de l'examen existent dans toutes les formes, qu'il y ait ou non des rosettes rhumatoïdes.

- Le test des RR est positif de préférence dans les formes de maladie de Still et dans les formes polyarticulaires, lorsqu'il existe une hypertrophie des organes lymphoïdes. En effet, seulement 3 fois sur 13, il existe une splénomégalie et/ou des adénopathies lorsque le test est négatif.

- L'existence de fièvre au début dans la maladie de Still, ne permet pas de préjuger ou non de la présence de RR. Il en est de même pour les formes polyarticulaires. Cependant, toutes les formes comportant des RR dans les oligo-mono-arthrites sont fébriles au début.

La corrélation avec l'existence d'un état fébrile au moment de l'examen n'a pu être établie, beaucoup d'enfants étant traités par Corticoïdes ou équivalent au moment de l'examen.

Au total

La présence de rosettes rhumatoïdes paraît plus particulièrement accompagnée les formes fébriles au début, notamment lorsqu'il s'agit de formes oligo mono-articulaires, les deux autres catégories de RICE étant presque constamment fébriles à des degrés plus ou moins importants. L'hypertrophie des organes lymphoïdes dans les trois formes de RICE se voit essentiellement lorsque le test est positif.

.../...

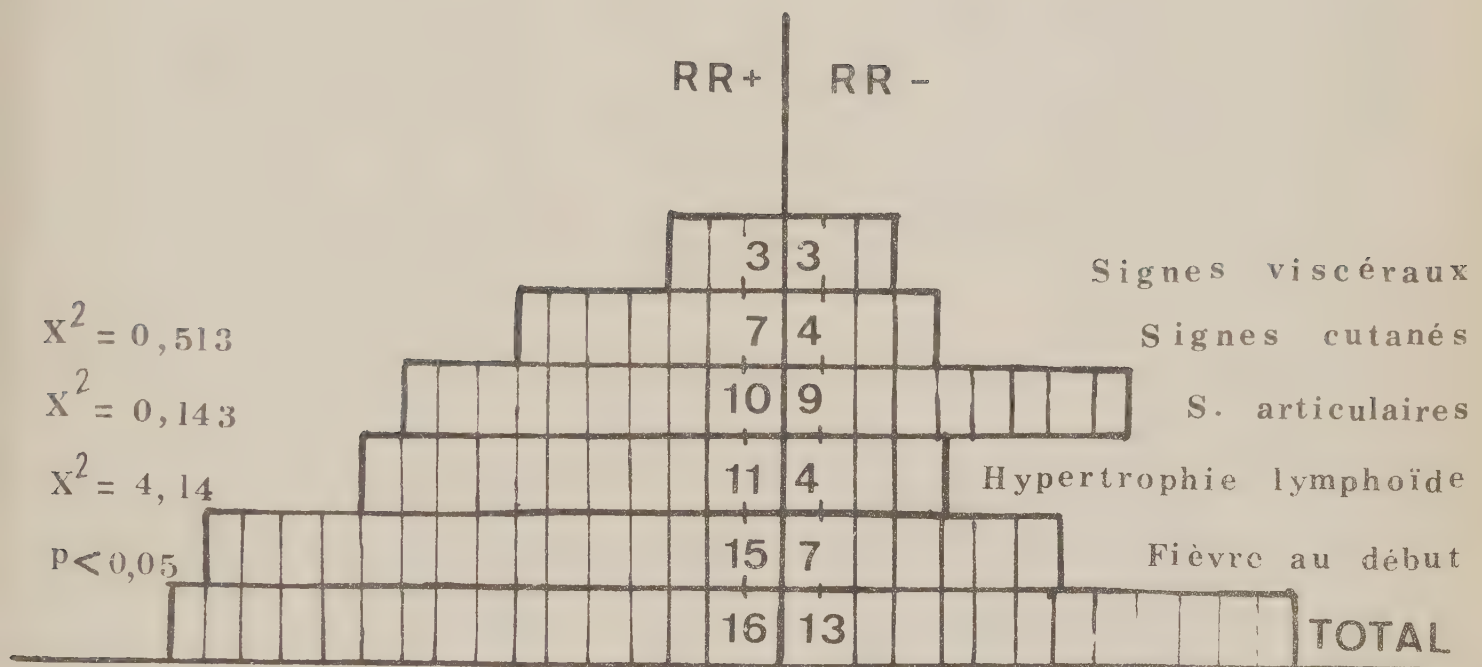


TABLEAU M = RR SUIVANT LES DIFFERENTS SIGNES CLINIQUES DANS L'ENSEMBLE DES RICE.

FORME RR	S	PA	OA	MA
+	5/8	1/6	1/2	
-	2/4	0/1	2/8	

TABLEAU N₁

SUIVANT LES SIGNES CUTANES.

FORME RR	S	PA	OA	MA
+	6/8	5/6	1/2	
-	1/4	0/1	3/8	

TABLEAU N₂

SUIVANT L'HYPERTROPHIE LYMPHOIDE

FORME RR	S	PA	OA	MA
+	4/8	4/6	2/2	
-	3/4	1/1	5/8	

TABLEAU N₃

SUIVANT LES SIGNES ARTICULAIRES
AU MOMENT DE L'EXAMEN.

FORME RR	S	PA	OA	MA
+	8/8	5/6	2/2	
-	4/4	1/1	2/8	

TABLEAU N₄

SUIVANT L'EXISTENCE DE FIEVRE
AU DEBUT.

CORRELATIONS AVEC LES SIGNES BIOLOGIQUES

1 - Avec la V.S.

12 fois dans les 16 cas de positivité du test, la V.S. est supérieure à 70 à la première heure. 4 fois sur 13 seulement lorsqu'il n'y a pas de rosettes rhumatoïdes (Tableau O).

La différence est statistiquement significative.

A l'intérieur de chaque groupe clinique, il n'y a pas de corrélation particulière avec l'un des deux (Tableaux P_1, P_2, P_3).

2 - Avec l'hyperleucocytose (Tableaux Q et R_{1-2-3})

Il n'y a pas de répartition différente de la leucocytose entre les 15 cas donnant le phénomène de la RR et les 11 cas ne le donnant pas.

3 - Avec la présence de facteur rhumatoïde et de facteur anti-nucléaire (Tableau D)

3 fois sur 12 le facteur rhumatoïde est présent ou douteux dans les formes systémiques. 2 fois chez des enfants chez qui ont été mis en évidence des RR et 1 fois dans un cas négatif. Dans la forme polyarticulaire, où le facteur rhumatoïde est trouvé dans le sérum à un titre franchement positif, il est constaté un taux élevé de RR.

Le facteur anti-nucléaire est douteux dans deux formes de oligo-arthrite, une présentant un phénomène de la RR, l'autre étant négative. Dans un troisième cas de mono-arthrite où le FAN est franchement présent, il n'y a pas de RR.

4 - Avec les immunoglobulines

Nous avons porté les taux exprimés en pourcentage des sérums de référence de l'OMS, sur des courbes en fonction de l'âge (Figures 2, 3, 4, 5).

Huit fois sur 27 le taux d'IgG est à + 2 DS, et concerne quatre fois une forme avec RR, et quatre fois sans RR.



RR	VS	> 70	< 70	
+		12	4	16
-		4	9	13

$x_2 = 5,67$

TABLEAU O

SUIVANT LA VS DANS L'ENSEMBLE DES
RICE.



RR	GB	>15.000	<15.000	
+		9	6	15
-		7	5	12

non significatif

TABLEAU Q

CORRELATIONS AVEC LA LEUCOCYTOSE.

Onze fois sur 27 le taux d'IgA dépasse 2 DS, 5 fois avec RR, 6 fois sans RR.

Cinq fois le taux d'IgM est élevé, dont 3 fois au cours de formes avec RR, deux fois sans RR.

Quinze fois, soit dans plus de la moitié des cas les IgD sont élevées, huit fois au cours de formes avec RR, et 7 fois sans RR.

Nous remarquons que le plus souvent, les IgA, et surtout les IgD sont à + 2 DS au cours des RICE (62). La répartition est de 50% environ entre les formes avec et sans rosettes rhumatoïdes.

5 - En fonction du traitement

Aucune corrélation n'est retrouvée avec les différents types de traitement (Tableau T). Les deux catégories de résultats sont retrouvées dans les formes traitées par les Corticoïdes, sous Synacthène, traitées par anti-inflammatoires divers et même sans traitement. Un enfant était traité par Chlorambucil lors du premier test, et avait 1% de RR.

	SYNACTHENE	CORTICOIDES	ANTI INFLAMMATOIRE _s	PAS DE TRAITEMENT
+	4	5	5	2
-	3	2	6	2

TABLEAU T

SUIVANT LE TRAITEMENT.

IMMUNOGLOBULINES	IgG		IgA		IgM		IgD	
	RR+	RR-	RR+	RR-	RR+	RR-	RR+	RR-
+ 2 DS TOTAL	4	4	5	6	3	2	8	7
	8		11		5		15	
Normal + 2 DS - 2 DS TOTAL	RR+	RR-	RR+	RR-	RR+	RR-	RR+	RR-
	11	8	10	6	13	9	7	5
	19		16		22		12	

TABLEAU S

SUIVANT LES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES.

DISCUSSION

La formation des rosettes rhumatoïdes au cours des polyarthrites rhumatoïdes, a été étudiée et utilisée depuis 1968 par J.F. BACH chez l'adulte notamment au cours des formes séro-négatives. Avant de discuter nos propres résultats chez l'enfant, il convient d'exposer les travaux qui ont permis d'introduire cette technique à l'immunopathologie.

La reconnaissance antigénique au niveau cellulaire par les méthodes d'ICA a fait l'objet d'expérimentations nombreuses. Si une interprétation pathogénique peut parfois être proposée dans certains cas expérimentaux chez l'animal, elle est beaucoup plus délicate en immunopathologie, et nombreuses restent encore les incertitudes à ce sujet.

RECONNAISSANCE D'UN ANTIGENE PAR LES CELLULES

Les techniques de détection des anticorps au niveau cellulaire par l'adhérence de particules cellulaires ou de particules inertes recouvertes d'un antigène, ont permis de connaître de plus en plus précisément le mécanisme de la réponse immunitaire. Successivement les travaux ont intéressé la réponse à des antigènes bactériens, puis à des cellules hétérologues telles que les hématies de mouton ou de pigeon chez l'animal immunisé. Plus récemment, un nouvel aspect des recherches a été introduit par l'étude des rosettes spontanées chez l'animal, permettant une plus grande approche dans la reconnaissance de l'antigène. L'emploi des immuno suppresseurs enfin semble d'un grand intérêt, tant sur le plan théorique que pratique.

De plus, en immunopathologie, le phénomène des rosettes apporte des précisions considérables, non seulement pour la compréhension pathogénique des troubles, mais aussi pour la surveillance et la conduite thérapeutique.

ADHERENCE BACTERIENNE

Les premiers travaux ont concerné l'adhérence des bactéries par des cellules immuno compétentes. Ils ont permis de suggérer, puis de confirmer la présence d'anticorps au niveau de la cellule, et d'analyser certains mécanismes de la réponse immunitaire.

En 1950, REISS et coll(123) immunisent des lapins par un antigène bactérien et remarquent, au cours de la réponse immunitaire, que les lymphocytes circulants de l'animal adhèrent in vitro à la surface des bactéries. Ils pensent que les cellules produisent des anticorps.

.../...

En 1952, MOESCHLIN et coll (107) et 1954 HAYES et coll. (79) (80) observent des phénomènes comparables.

En 1955 COONS et coll. (47) détectent par fluorescence, en 1959 BERENBAUM (25) par autoradiographie, l'apparition des anticorps au niveau cellulaire.

NOSSAL en 1959(110) décrit un phénomène identique à REISS, mais emploi des bactéries mobiles. Il établit un score d'immobilisation en mettant en présence dans des microgouttes une ou quelques cellules immunitaires en présence de salmonelles.

En 1961, MAKELA et NOSSAL(101) (102) précisent par des techniques d'adhérence bactérienne, la spécificité de l'anticorps produit au niveau cellulaire, et la production d'un seul anticorps par une cellule, confirmant la théorie monoclonale de BURNETT (33). Par des expériences de micromanipulation, NOSSAL (111) détermine, en utilisant l'adhérence bactérienne en réponse primaire et secondaire, le type d'immunoglobuline 19S, 7S ou les deux secrété par les cellules.

Une variante de la technique (54) (59) permet la numération d'un plus grand nombre de cellules immuno compétentes. Une suspension de bactéries, de cellules normales et de cellules immunisées, après quelques heures d'incubation, contient des colonies sphériques colorées par le bleu de méthylène, d'assez volumineuse taille. Elles correspondent à des bactéries recouvrant des cellules produisant des anticorps. Les agrégats plus petits répondent à des colonies purement bactériennes.

L'IMMUNOCYTO-ADHERENCE

Le phénomène d'immunocyto-adhérence (ICA) décrit simultanément et indépendamment en 1964 par ZAALBERG (150) et par NOTA, * IACOPoulos-BRIOT, STIFFEL et BIOZZI (115) a permis le développement dans de nombreux domaines chez l'animal, puis chez l'homme.

* de techniques immunitaires.

.../...

Quelques expériences ont été faites chez les vertébrés inférieurs (1) (44), mais la formation des rosettes a surtout été étudiée chez les souris, lapins et cobayes avec des hématies hétérologues.

A) CHEZ L'ANIMAL IMMUNISE

1.- Différents antigènes peuvent être utilisés

- Hématies hétérologues. ZAALBERG (150) décrit la formation de "cluster" ou grappes formées par l'agglutination de globules rouges de mouton sur les cellules spléniques isolées de souris préalablement immunisées par les érythrocytes de moutons.

NOTA et coll (113) décrivent le même phénomène au niveau des cellules lymphoïdes du ganglion satellite d'une injection intra plantaire d'hématies de mouton, ou de pigeon, ou de deux chez le lapin. La même expérience est faite par ces auteurs par voie veineuse chez la souris et là, les hématies hétérologues sont incubées avec les cellules spléniques.

- HAMBURGER (76) a utilisé les plaquettes sanguines.

- BAKER (21) a remplacé les cellules vivantes par des particules de bentonite recouvertes de polysaccharides de pneumocoque et de salmonella entéritidis.

- Un antigène protidique peut être également fixé à l'hématie par l'intermédiaire de la benzidine (113) ou après action du chlorure de chrome permettant ainsi l'étude du phénomène des rosettes en présence d'hématies sensibilisées par un antigène donné.

.../...

2.- Cellules formant les rosettes immunes

Plusieurs types cellulaires sont impliqués chez l'animal immunisé (29,52,115, 139) : des lymphocytes essentiellement, grands et moyens, des cellules d'aspect blastique, des plasmocytes et des macrophages. Le nombre de macrophages varie beaucoup suivant les auteurs, 0,8% pour PAWLOWSKI (115) et près de 40% pour STORB (138). Ces différences paraissent liées à la technique lorsque la suspension cellulaire est incubée pendant deux heures, les macrophages adhèrent au verre.

L'étude ultrastructurale (72) (115) (138) (139) montre un aspect de cellules actives, avec ergastoplasme développé et ribosomes abondants. Des nuances sont décrites par STORB (138) par comparaison aux cellules lymphoïdes transformées par les mitogènes.

Le pourcentage de chaque catégorie varie au cours de l'immunisation (52). Les petits lymphocytes prédominent jusqu'au 3ème jour, puis apparaissent tous les autres types cellulaires jusqu'au 10ème jour, et de nouveau, les petits lymphocytes sont en majorité.

3.- La cinétique des cellules productrices de rosettes est étudiée
par de nombreux auteurs (27) (28) (52) (105) (112).

En réponse primaire, les rosettes de cellules spléniques de la souris adulte, immunisée par des hématies hétérologues, sont maximum au 5ème jour, au nombre d'environ $1,5 \times 10^6$.

STIFFEL et coll. (137) ont évalué le nombre de cellules spléniques formant les rosettes chez la souris adulte, en fonction du nombre de globules rouges de mouton, injectés par voie veineuse : aucune réponse décelable avec 1.10^6 GRM, réponse

.../...

maximale avec 1.10^8 GRM. Ils évaluent à environ 5.500 cellules cibles par rate pour une réponse maximale. Lorsque sont injectés des globules rouges humains, le nombre de cellules cibles n'est que de 3.500.

Ils calculent également le temps d'augmentation exponentielle après immunisation par ces deux antigènes, et en déduisent le temps de doublement (12 heures pour les GRM, 21 heures pour les GRH) et le nombre maximum de cellules formant les rosettes par rate de souris (3.10^6 au 6ème jour pour les GRM, 5.10^5 au 7ème jour pour les GRH).

En réponse secondaire (28) la réponse est plus précoce (3ème jour) et plus intense ($3,5.10^6$). Le temps de doublement pour les GRM passe alors de 6 heures au lieu de 12, ce qui correspond à 10 ou 11 générations cellulaires au lieu de 7 à 8 en réponse primaire.

Les adjuvants immunitaires extraits de bactérie (*Coryne bacterium Parvum*) ou l'adjuvant complet de FREUND (136) ne modifient pas le seuil spontané des rosettes, mais augmentent considérablement la réponse primaire (jusqu'à 8×10^6 CFR) et la réponse secondaire (10×10^6 CFR). Ils ne modifient pas la proportion respective des différents types cellulaires au cours de la réponse.

4.- La topographie de la réponse varie suivant le lieu d'injection (29) (105) (112).

Une injection intraplantaire entraîne la formation de CFR uniquement dans le ganglion satellite, une injection intra-veineuse est suivie de la production de CFR dans la rate. Dans tous les cas, les CFR dans la moëlle osseuse n'augmentent pas, elles augmentent transitoirement dans le sang.

5.- La signification du phénomène

Il convient de distinguer deux types de réactions :
Celles se produisant avec les macrophages sont liées

à une fixation passive d'anticorps cytophiles (29) (31). Ceux-ci peuvent être fixés passivement in vivo et in vitro. Les macrophages ne sont pas spécifiques pour l'antigène, car ils peuvent fixer simultanément deux types cellulaires ayant servi à l'immunisation, formant des rosettes "mixtes".

Les autres cellules synthétisent vraisemblablement des immunoglobulines. L'incubation de celles-ci dans un sérum immun (7) (27) (29) (113) n'entraîne pas d'immunocyto-adhérence, et les sérums anti-immunoglobuline 19S et 7S inhibent la formation des rosettes (103). Les rosettes obtenues sont "pures", c'est-à-dire que la plupart d'entre elles, après double immunisation de l'animal par des GRM et des GRP_i, n'adhèrent qu'à un seul type d'hématies (29).

Un autre argument, permettant de penser que le récepteur sur la membrane est sécrété par la cellule, est que seulement les cellules du ganglion satellite, après injection de l'antigène, provoquent des rosettes, ce qui est incompatible avec une fixation d'anticorps circulant.

Un faible pourcentage cependant de cellules forment des rosettes mixtes. Elles correspondraient, d'après certains auteurs, à des cellules pluri-potentielles formant simultanément des anticorps au moins de deux spécificités différentes (97).

Que les CFR sécrètent des anticorps est attesté par le nombre important de plasmocytes, et les caractères sécrétant des cellules au microscope électronique.

Cependant, les petits lymphocytes qui n'ont pas ces caractères, jouent sans doute le rôle de cellules reconnaissant l'antigène au stade initial de la réponse immunitaire. Comme J.F. BACH le propose (7), trois arguments permettent de penser que ces cellules ont les caractères de "memory-cells".

- la majorité des cellules sont thymo-dépendantes (67).

.../...

- les CFR ne sont pas supprimées par une injection passive d'anti-immunoglobulines, comme le sont les CFP (68).

- les cellules recueillies après passage sur une colonne recouverte d'antigènes, sont incapables de former les rosettes. Toutes les cellules sensibles à l'antigène sont restées fixées (146).

6.- Comparaison avec les cellules formant les plaques d'hémolyse

Beaucoup d'auteurs (27) (29) (72) (129) (151) ont comparé la technique des rosettes à celle décrite auparavant par JERNE (90) et INGRAHAM⁵⁰ et BUSSARD (86) (87) en milieu gélifié, ou par CUNINGHAM () en milieu liquide.

La morphologie de la cellule formant les plaques est hétérogène, mais le pourcentage de plasmocytes est supérieur. Les cellules formant les plaques nécessitent la présence de complément (134) et sécrètent des immunoglobulines 19S et 7S (72). Leur nombre semble moins grand que les CFR.

Il ne semble pas que les CFR et les CFP soient les mêmes cellules. Les uns sécrètent des agglutinines, les autres des hémolysines (151). L'injection de GRM à des souris adultes provoque l'apparition dans la rate de deux types de cellules sécrétant des anticorps (129). La production préalable de clusters n'influence pas, dans la même préparation, la formation des plaques.

Ainsi, comme le suggèrent STERZL et RIHA (134) les anticorps hémolytiques sont dirigés contre d'autres déterminants antigéniques sur le stroma de l'hématie, que l'anticorps agglutinant. Les immunocytes produisent un anticorps d'une seule classe moléculaire dirigé contre une seule spécificité (69).

Récemment, WILSON (148), par une technique très sensible en gel de sodium-carboxyl-méthyl-cellulose (CMC) a trouvé un nombre égal de CFP et de CFR dans la rate de souris adulte. Il sépare les deux populations par centrifugation, en gradient de

.../...

sérum de veau, transfère par micromanipulation les CFR en gel de CMC. Les deux populations cellulaires semblent très différentes.

B). CHEZ L'ANIMAL NON IMMUNISE

Plus récemment, les auteurs s'intéressent au "background" (95) observé lors de l'immunisation de l'animal.

1.- La morphologie est moins hétérogène que chez l'animal immunisé (115) (124) (125). Les CFR_s sont des petits lymphocytes et des macrophages.

2.- Leur nombre est constant pour une souche de souris. Il diffère suivant l'organe étudié. Les plus nombreuses sont dans la rate, elles existent dans la moëlle osseuse et les ganglions lymphatiques, mais sont peu nombreux dans le thymus (7) (150). La proportion entre chaque classe cellulaire est de 1 macrophage pour 3 lymphocytes (125).

3.- Signification

La signification rosettes-macrophages est encore peu claire. Les caractères ultrastructuraux laissent à penser que la rosette autour d'un macrophage serait un des premiers stades de la phagocytose.

Les CFR_s portent des récepteurs qui ont l'antigénicité des immunoglobulines, car elles sont neutralisées par des anti-immunoglobulines (125) et des sérums anti $F(ab)_2$ (26). Un sérum anti-chaîne légère inhibe les rosettes, mais pas un anti-chaîne lourde (66).

Les rosettes sont spécifiques pour un type d'antigène (10) (15) (16) (95). Les CFR_s anti GRP_0 apparaissent tôt chez la souris, avant même la naissance, alors que les rosettes anti GRM apparaissent tardivement, ce qui laisse supposer qu'il s'agit de deux populations distinctes. Il n'y a pas de corrélation

.../...

avec le taux des anticorps naturels. Il ne s'agit vraisemblablement pas, comme le suggère LASKOV (95), de cellules sécrétant des anticorps naturels, mais plutôt comme le suggère BACH (10) (7) des cellules reconnaissant l'antigène.

Les récepteurs de membrane sont sécrétés par les cellules. Ils peuvent être inhibés de façon réversible par les antimétabolites à faible concentration, non cytotoxique (8) (13).

Ces cellules sont thymodépendantes (13). Elles sont inhibées par un sérum anti-théta, toxique pour les cellules thymiques, mais non pour les cellules spléniques (8) (15). Les CFR de moelle osseuse sont moins sensibles in vitro aux immunosuppresseurs (azathioprine, SAL) que les CFR spléniques. Chez l'animal thymectomisé à la naissance, les cellules spléniques deviennent moins sensibles aux immunosuppresseurs. La thymectomie chez l'animal adulte (12) entraîne des effets comparables à partir du 5ème jour. Ainsi, les cellules spléniques chez l'animal sans thymus se comportent comme des cellules de moelle osseuse n'ayant pas reçu l'information thymique. La confirmation de cette hypothèse vient d'être apportée par J.F. BACH et collaborateurs en montrant que les cellules thymo-indépendantes acquièreraient la capacité de former des rosettes spontanées après incubation avec la thymosine, un extrait acellulaire de thymus (11) (14).

Ainsi les cellules reconnaissant l'antigène, représentent trois catégories :

- 1 - les cellules participant à la phagocytose
(les macrophages)
- 2 - les cellules sécrétant les anticorps
- 3 - les cellules reconnaissant l'antigène ou cellules à mémoire initiant la réponse immunitaire, représentées par les petits lymphocytes.

Chaque catégorie cellulaire peut d'ailleurs être étudiée après séparation par des techniques utilisant leurs propriétés respectives (7).

.../...

La méthode de formation des rosettes détectant les réactions de l'antigène au niveau cellulaire, est extrêmement intéressante pour préciser les mécanismes des réponses.

CHEZ L'HOMME

La technique n'est applicable que sur les lymphocytes circulants. Bien que moins bien connue^{gve} chez l'animal, l'immuno-cyto-adhérence offre de bons moyens d'investigation au niveau cellulaire.

Les rosettes spontanées ont des caractères comparables à celles de la souris (19). Les CFR_s sont des petits lymphocytes portant des récepteurs ayant l'antigénicité des immunoglobulines, qui paraissent, au moins en partie, spécifiques pour l'antigène.

L'azathioprine inhibe à des concentrations non cytotoxiques in vivo et in vitro les CFR_s (94). Ces cellules sont sans doute identiques au type de lymphocyte sensible à la flagelline marquée à l' I_{125} décrit chez l'homme et le fœtus. Ces cellules sont inhibées par des sérums anti IgG et par un anti-chaîne légère.

Quelques différences cependant entre les CFR_s de l'homme et de la souris. Le pourcentage est souvent beaucoup plus élevé, et variable suivant les auteurs et la technique. Elle est de moins de 2% chez la souris, et atteint parfois 220% chez l'homme.

Les hématies de mouton, porc et chien sont sensibles aux CFR_s .

La spécificité est moins nette que chez la souris. En présence de globules rouges de mouton et de porc, apparaissent des rosettes pures, mais aussi un certain nombre de rosettes mixtes (19).

.../...

DANS PLUSIEURS DOMAINES la technique d'ICA est utile

- Au cours de la grossesse (58) ELSON et BRADLEY rapportent la formation de rosettes avec des hématies rhésus positif trouvées chez des femmes rhésus négatif antérieurement immunisées. Le taux est variable dans le temps et seulement 2 femmes sur 8 présentent ce phénomène. La réponse chez 5 hommes volontaires, après immunisation secondaire, apparaît au 6ème jour et atteint son maximum au 10ème jour. Ces deux constatations permettent de supposer chez la femme enceinte Rh négatif déjà immunisée, l'existence d'hémorragie transplacentaire intermittente.

- Au cours d'allergies médicamenteuses (49) (78) certains auteurs ont mis en évidence une sensibilité des lymphocytes aux antiqènes ayant entraîné des troubles.

Une sensibilisation aux hématies de pigeon des petits lymphocytes circulants a été décrite chez un enfant ayant une pneumopathie aiguë interstitielle liée à l'inhalation d'antigène d'origine aviaire (6).

Des rosettes anti hématies autologues ont été décrites chez des patients ayant une anémie auto immune à test Coombs positif (63). Ce test reste positif malgré un traitement corticoïde, en bonne corrélation avec la sérologie. Une étude du site d'adhérence dans de telles situations a été faite par LO BAGLIO (98). Cet auteur pense que les cellules mononuclées, portent des récepteurs de surface spécifique pour les IgG, inhibés par l'immunoglobuline qui recouvre les hématies, ou par un fragment Fc. Il s'agissait d'un premier stade de l'hémolyse, provoquant une lésion morphologique rapide de la membrane de l'hématie, entraînant des modifications osmotiques et une fragmentation.

La méthode d'ICA utilisant des globules rouges de mouton recouvertes de thyroglobuline est appliquée à l'étude des thyroïdites immunes chez l'homme et expérimentales de l'animal. La corrélation est bien meilleure avec ce test qu'avec le dosage des anticorps humoraux. Ces rosettes sont sensibles aux immunosuppresseurs et ne sont pas liées à l'adsorption passive des anticorps sur les lymphocytes (117).

Une autre application clinique de la technique des rosettes est l'évaluation des immunosuppresseurs (13).

De nombreuses drogues inhibent les rosettes spontanées ; le sérum anti lymphocytaire (12) (19), l'azathioprine (9) (94), la 6 mercaptopurine, la methoptérine, l'asparaginase, la phyto-hémagglutinine, La cyclophosphamide et la cytosine arabinoside n'inhibent pas les rosettes spontanées.

Seul le sérum anti lymphocytaire offre une bonne corrélation in vitro et in vivo.

.../...

Cette méthode permet aussi d'apprécier la concentration des métabolites actifs de l'azathioprine au cours des différents états pathologiques : l'insuffisance hépatique entraîne une diminution de l'activité, par contre une atteinte rénale n'influence pas l'action de ce produit.

J.F. BACH et coll. ont décrit au cours de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte le phénomène des rosettes rhumatoïdes (R.R.) provoqué par le lymphocyte des malades au contact d'hématies humaines revêtues d'immunoglobuline de lapin anti globules rouges humains (17,18,119). Plus de 6 RR pour 10 000 lymphocytes sont retrouvées chez 70% des sujets adultes atteints de PR alors que seulement 5% des sujets témoins ont ce taux. Il n'a été trouvé aucune corrélation avec le taux du facteur rhumatoïde. De plus, le pourcentage des résultats positifs dans les formes séronégatives et séropositives n'est pas significativement différent.

La formation des RR est inhibée de façon spécifique par les sérum anti-immunoglobulines humaines, le sérum de lapin et les antimétabolites. Les différentes données et le fait que les RR sont fréquentes au début et au cours des phases actives de la maladie, suggèrent que les lymphocytes des malades sont sans doute producteurs de facteur rhumatoïde, ou qu'ils sont impliqués dans la reconnaissance des immunoglobulines. De plus, il est reconnu que les cellules formant les RR ont les caractères de grands lymphocytes (119). Ce test est d'un grand intérêt pour le diagnostic des polyarthrites rhumatoïdes de l'adulte puisqu'il réunit les formes séropositives et séronégatives.

AINSI les développements des techniques des rosettes sont considérables, non seulement en recherche théorique, mais en application clinique. C'est pour cette raison que nous avons exploré quelques enfants atteints de RICE.

Après quelques remarques sur la technique proprement dite, nous discuterons les résultats en dehors des RICE, les résultats au cours des RICE en fonction des paramètres cliniques et biologiques.

Nous aborderons les problèmes nosologiques en rappelant quels sont les points qui rapprochent et qui éloignent les RICE de la PR de l'adulte.

Nous tenterons d'ébaucher une interprétation de la découverte des rosettes rhumatoïdes chez l'enfant, et nous essaierons d'envisager quelles perspectives elle peut ouvrir sur le plan diagnostique et pathogénique.

DISCUSSION TECHNIQUE

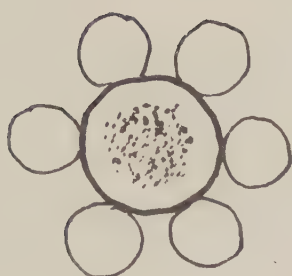
1 - La technique des rosettes rhumatoïdes

diffère de celle faite chez l'adulte par J.F. BACH et collaborateurs (17) par l'isolement des lymphocytes. La centrifugation dans un gradient de Ficoll-Triosil a pour elle une grande simplicité d'exécution, un minimum de manipulation des échantillons, une rentabilité excellente (77).

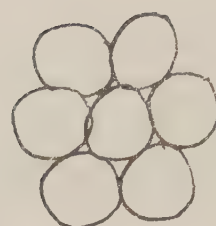
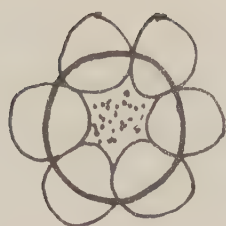
Cependant, la suspension obtenue chez les sujets atteints de RICE est plus contaminée par les hématies que les lymphocytes des témoins. Cette particularité, déjà observée après isolement sur colonne de nylon par J.F. BACH et coll. reste sans explication.

Nous avons sensibilisé au début de notre travail, les propres hématies du malade. Nous avons poursuivi les explorations en sensibilisant les hématies du donneur de groupe O Rh négatif ou O Rh positif par l'hémagglutinine de lapin anti-homme. Nous ne pensons pas que des réactions faisant intervenir le groupe sanguin du malade aient pu modifier les résultats, l'immun sérum de lapin étant polyvalent, puisque réalisé à partir d'un pool complet d'hématies humaines.

.../...



Rosettes



Morula



Agglutinats

Figure 1bis.

Nous avons pris le soin, pour chaque série d'expériences, d'inclure au moins un témoin normal, n'ayant pas de rosettes rhu-matoïdes.

L'interprétation des rosettes au microscope appelle quelques remarques. Différents aspects morphologiques sont possibles. La rosette est définie par l'agglutination d'au moins quatre érythro-cytes autour d'un lymphocyte. Plusieurs aspect sont possibles (fig 1bi: la rosette où le lymphocyte central est nettement vu, celle où l'on dicerne le noyau, celle totalement recouverte d'érythrocytes donnant un aspect de "morula" (125). Le lymphocyte peut dans ce cas être identifié par fluorescence (20). Dans le travail présenté ici, seules les rosettes où le lymphocyte central est nettement visible ont été comptées. Il est possible que cette rigueur d'interprétation ait entraîné une erreur par défaut dans la numération. En effet, les chiffres obtenus chez l'adulte par d'autres observateurs sont souvent supérieurs (18). Les "morula", en particulier ont été éliminés par la technique dans la crainte de les confondre avec un agglutinat érythrocytaire.

Pour cette raison, nous n'avons pas voulu établir de seuil de positivité. Tous les sujets ayant des rosettes sont considérés comme positifs. Les quelques sujets témoins ayant des rosettes sont discutés ci-dessous.

DISCUSSION DES RESULTATS

En les comparant aux résultats obtenus au cours des RICE, nous analyserons successivement les RR chez

- un groupe d'enfants ayant un syndrome se rapprochant des RICE ou syndromes "apparentés".

- chaque catégorie de témoins
- les témoins "normaux".

Puis nous étudierons les résultats au cours des RICE en fonction

- de chacune des 3 formes cliniques
- des signes cliniques principaux
- de la thérapeutique
- des signes biologiques habituellement recherchés.

.../...

Nous avons trouvé 16 fois sur 29 RICE des RR, et seulement 3 fois sur 26 chez les témoins (Tableau 1). Ces 3 résultats positifs sont discutés ci-dessous.

SYNDROMES APPARENTES

Nous avons distingué à côté des malades atteints de RICE, un groupe de syndromes que nous avons qualifié d' "apparentés". Ils concernent quatre enfants présentant un tableau pouvant évoquer une subsepsis hyperergica ou syndrome de Wissler et Fanconi, deux enfants atteints de polysérite hyperfébrile, un enfant ayant une uvéite et une fillette ayant des arthralgies d'étiologie imprécise.

Quatre enfants (cas XXX, XXXI, XXXII, XXXIII Tableau E) ont un syndrome ayant débuté pour trois d'entre eux dans la première année de la vie. Ce syndrome associe une fièvre élevée et irrégulière, des éruptions polymorphes récidivantes, une grande hypertrophie des organes lymphoïdes et dans certains cas des arthralgies. Si on ajoute que ces quatre enfants ont une VS très accélérée, une hyperleucocytose massive avec polynucléose, on voit mal ce qui les distingue de la maladie de Still, si ce n'est l'extrême inconstance et la discrétion des atteintes articulaires et la ténacité des signes cutanés, typiquement différents. C'est par rigueur que nous ne les avons pas associés cliniquement à une forme systémique de RICE, et comparés plutôt à un syndrome de Wissler et Fanconi ou subsepsis hyperergica.

L'absence de RR est un autre point de distinction. Une seule fois dans le cas XXX, sur quatre examens, nous avons trouvé 7 rosettes pour 1000 lymphocytes (Tableau I₄). Les trois autres enfants n'ont pas de RR.

Dans deux tableaux de polysérite hyperfébrile (cas XXXIV, XXXV) nous avons évoqué une maladie de Still atypique en raison de l'absence de mise en évidence d'une étiologie infectieuse, malgré des recherches itératives, le peu d'efficacité d'un traitement antibiotique massif et la corticosensibilité indiscutable. S'y associaient d'ailleurs une VS très accélérée, une hyperleucocytose avec polynucléose atteignant 50.000 leucocytes/mm³. Là encore, peu ou pas d'arthralgies. Enfin, pas d'hypertrophie des organes lymphoïdes.

.../...

Le test des RR est resté négatif (Tableau I₄).

Les deux derniers malades considérés comme apparentés ont (Tableau E) - une uvéite (cas XXXVI)

- une atteinte articulaire pouvant évoquer une spondylarthrite ankylosante au début (cas XXXVII).

Le cas XXXVI concerne un enfant atteint d'une uvéite postérieure bilatérale fébrile, avec splénomégalie, signes cutanés fugaces, VS supérieure à 100 à la 1ère heure et hyperleucocytose. Aucune manifestation articulaire n'a été décelée malgré une longue mise en observation. Lorsque l'on connaît la possibilité de précession des signes ophtalmologiques, l'on est tenté de considérer ce tableau proche d'un RICE. De plus, une extrême sensibilité à la corticothérapie par voie générale renforce cette impression. Cependant, les signes ophtalmologiques se voient plus volontiers dans les formes oligoarticulaires, et l'atteinte oculaire est presque toujours antérieure. (55). Chez cet enfant, nous avons trouvé des RR à 1%, puis à 15%, au cours d'une poussée de la maladie (Tableau I₄).

La petite malade (cas XXXVII) ayant des arthralgies au niveau des hanches et de la sacro-iliaque droite, n'a aucun autre signe en faveur d'un RICE. L'atteinte des sacro-iliaques ne s'observe que dans les polyarthrites évoluant depuis longtemps, et ce fait oriente plutôt vers une spondylarthrite ankylosante au début que seule l'évolution permettra d'affirmer. Elle n'a pas de RR.

Si l'on considère que deux syndromes apparentés sur huit ont des RR, la différence avec le nombre de RR trouvé au cours des RICE, n'est pas significative (Tableau J₂). Cependant les 7 rosettes existant dans l'observation XXX lors d'un seul examen, alors que trois autres sont négatifs, peut être discuté. Nous pouvons considérer que le test des RR n'est pas en faveur de l'identité des quatre syndromes de Wissler et Fanconi, et des deux polysérites avec la maladie de Still, contrairement à ce que nous constatons dans le cas XXXVI où deux fois le test est positif, dont une fois à 15%. (Tableau I₄).

.../...

SYNDROMES IMMUNITAIRES

Le groupe d'enfants atteints de syndromes immunitaires appelle quelques réflexions. La présence de RR dans deux cas sur huit n'est pas statistiquement différente de ce qui est constaté au cours des RICE (Tableau J₂).

Cependant, le cas 6, où l'enfant est atteint d'une myosite probable, ayant évolué favorablement, n'a que 1 rosette pour 1000, ce qui est peu (Tableau I₅). Dans le cas 7 sont trouvées 6 rosettes pour 1000 lymphocytes. Cette enfant a des adénopathies multiples et volumineuses. Nous verrons plus loin que la présence de RR est plus fréquente dans les RICE lorsqu'il existe une hypertrophie des organes lymphoïdes. L'étiologie des adénopathies chez cette enfant n'est pas élucidée.

Dans trois cas (N° 1, 2, 3 Tableau I₅) nous avons étudié les RR au cours de déficits immunitaires partiels. Ils sont tous trois négatifs. Cependant, la positivité d'un résultat n'eut pas étonné en raison de la fréquence élevée sur ces terrains de l'apparition des manifestations auto immunes (64). La même remarque peut être faite pour le cas 4 atteint d'une dermatomyosite, et pour le cas 5 où existe un syndrome clinique et biologique évoquant une "connectivité".

SYNDROMES INFECTIEUX

Nous remarquons, au cours des cinq syndromes infectieux, que un enfant a plus de 30 rosettes pour 1000 lymphocytes (cas 9, Tableau I₅). Cette enfant est atteinte de lombalgies fébriles, s'accompagnant de signes radiologiques évoquant une spondylodiscite. Malgré l'absence de découverte d'agent pathogène, un traitement antibiotique a doses élevées a entraîné une disparition de ces phénomènes. La découverte de facteur rhumatoïde sur les lymphocytes n'étonne pas lorsque l'on connaît la possibilité de présence de facteur rhumatoïde dans le sérum de malades atteints d'infections graves (71).

.../...

PARMI LES TEMOINS NORMAUX

Nous distinguons :

→ huit enfants hospitalisés pour une affection non immunitaire, et non infectieuse (Tableau K, cas 14 à 21).

- cinq donneurs adultes normaux du Centre de Transfusion Sanguine.

Nous n'avons jamais mis en évidence de rosettes rhumatoïdes chez ces 13 sujets (Tableau I₅). La différence avec le nombre de RR constatée au cours des RICE est hautement significative puisque p est très inférieur à 0,05 (Tableau J₂).

AU COURS DES RICE

Nous avons trouvé 14 fois un taux de RR égal ou supérieur à 6%, soit presque 50% des cas. Si l'on y ajoute les deux cas inférieur et égal à 3%, plus de la moitié des sujets de notre série sont positifs (Tableaux I₁, 2, 3). Parmi les sujets négatifs, nous remarquons que trois enfants (cas XXIII, X, XXVI, Tableaux I₁ et I₃) ont été explorés un jour ou tous les sujets testés étaient négatifs, malades et témoins. Cela laisse un doute sur la valeur réelle des séries concernées. Il eut fallu inclure parmi les témoins un sujet positif connu.

Quoiqu'il en soit la répartition des RR au cours des RICE est statistiquement significative lorsqu'elle est comparée aux maladies ^{non} immunitaires et aux donneurs de sang.

Nous l'avons vu plus haut, elle n'est pas significative en regard des syndromes apparentés, immunitaires et infectieux. Mais si nous avions un plus grand nombre de cas dans ces domaines, peut être la nuance serait-elle plus importante ? (Tableau J₂).

La distinction entre trois groupes cliniques systémique, polyarticulaire et oligoarticulaire adoptée par la plupart des

.../...

auteurs (38,39, 108, 109, 120, 121) est souvent difficile. Les problèmes diagnostiques au début sont fréquents, si ce n'est constants. Ce n'est bien souvent qu'après avoir éliminé de nombreux diagnostics que l'on est amené à parler de RICE. L'évolution peut d'ailleurs être variable (Tableau X).

C'est ainsi que dans deux de nos observations (XV et XIX, Tableau B) le début fut, au cours de la première enfance, aigu et systémique. Après une évolution de 8 ans, dans le cas XIX et 20 ans dans le cas XV, le tableau est celui d'une polyarthrite chronique progressive et déformante. Ces deux malades forment un groupe un peu différent de celui où le début est seulement poly-articulaire.

La répartition n'est pas significative entre les formes systémiques d'une part, et les formes polyarticulaires ou les formes oligoarticulaires de l'autre (Tableau K). Cependant dans ce dernier cas, la probabilité est très proche de la signification.

Par contre, les formes polyarticulaires semblent bien différentes des formes oligoarticulaires, de même que le groupe formes systémiques et polyarticulaires et formes oligoarticulaires (Tableau K).

Un peu plus de 60% des maladies de Still sont positives, plus de 80% des formes polyarticulaires, et 20% des formes oligo et monoarticulaires. Cette répartition est voisine de celle observée sur une série de 19 malades étudiés récemment par Ch. BACH et coll. (5).

Nous pouvons donc conclure que la présence de RR est très fréquente et dans près de trois cas sur quatre dans les formes systémiques et progressives, alors que l'on ne les trouve qu'une fois sur cinq dans les formes où moins de quatre articulations sont atteintes. Cette analogie biologique dans les deux premières formes est à rapprocher des difficultés diagnostiques entre ces deux formes et la possibilité de passage de formes systémiques à des formes progressives (cas XV et XIX).

.../...

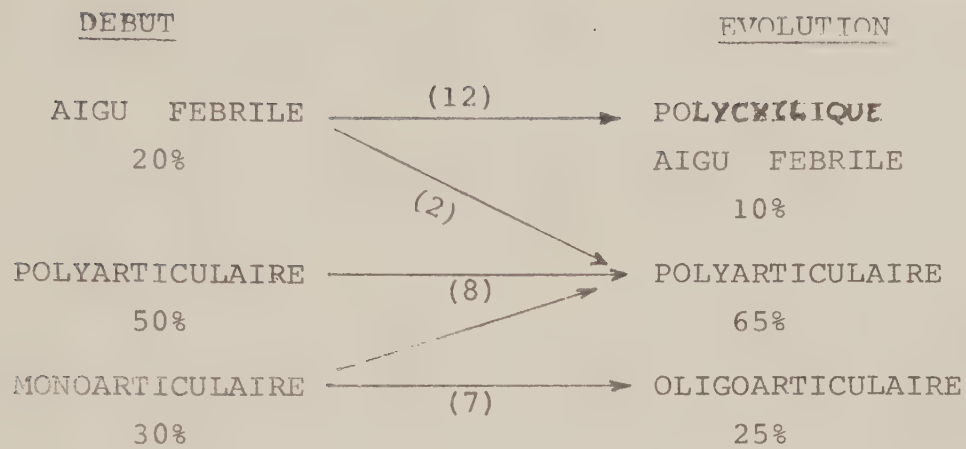


TABLEAU (D'après CALABRO J.J.)

(Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'enfants de notre étude.)

SUIVANT LES SIGNES CLINIQUES

Nous avons essayé de rechercher une corrélation en fonction des principaux paramètres cliniques de la maladie.

La durée de l'évolution, l'âge du début et l'âge au moment de l'examen est aussi variable qu'il y ait ou non des RR (Tableaux 1, 2, 3).

L'existence de signes viscéraux (péricardite ou atteinte abdominale) est retrouvée dans trois formes avec RR et dans trois formes sans RR.

Les manifestations articulaires au moment de l'examen étaient présentes 10 fois au cours des formes positives, et 9 fois au cours des formes négatives, ce qui est à peu près équivalent Tableau N₃).

Les signes cutanés existent 7 fois sur 16 formes positives, et 4 fois sur 13 formes négatives. Cette différence n'est pas significative (Tableau N₁). La présence de FR dans le sérum par contre existe plus fréquemment dans les formes comportant des signes cutanés (30,42,43,142).

Les formes fébriles au début comporteront plus volontiers des RR que les formes non fébriles (Tableau N₄). Ce fait est sans doute lié à la prédominance des formes négatives au cours des oligo monoarthrites, fréquemment afébriles au début.

Un trait clinique très intéressant est la constatation de RR surtout au cours des formes s'accompagnant d'une hypertrophie des organes lymphoïdes : splénomégalie et/ou adénopathies. Ce fait est peut être lié à un état permanent de stimulation immunitaire.

Les thérapeutiques immunosuppressives, corticoïdes notamment n'influencent pas la disparition des RR. (Tableau 1). Une fillette (III Tableau A) est traitée par Chlorambucil depuis un an, au moment du premier examen. Le traitement entraînait une lymphopénie constante inférieure à 1000/m³. Malgré cela, elle a à deux reprises, 1 rosette pour 1000 lymphocytes (Tableau I₁).

.../...

PARMI LES PARAMETRES BIOLOGIQUES

habituellement recherchés au cours des RICE, nous trouvons que la plupart des formes ayant une VSSupérieure à 70 à la première heure ont des RR. La différence est statistiquement significative (Tableau O). A l'opposé la leucocytose est aussi bien élevée que basse suivant l'existence de RR.

L'élévation des immunoglobulines dans nos observations n'a aucun rapport avec l'existence des RR. Il est intéressant de remarquer que l'IgD est dans presque la moitié des cas élevée, contrairement aux autres immunoglobulines. La signification de ce fait est encore obscure (62).

Nous n'avons pas trouvé dans notre série de 27 malades de déficit en IgA. CASSIDY rapporte un peu plus de 1 cas sur 12 (41). Deux fois le taux des IgM est bas 85 et 25% du taux du sérum de référence . L'enfant ayant 25% a aussi un taux bas d'IgG, d'IgA (Tableau D). Elle vient d'être traitée par Chlorambucil.

Nous avons observé la présence de FR dans le sérum, dans environ 10% des cas. Ce taux est en corrélation avec les données de la littérature chez l'enfant (30,43,53,60, 132, 142). La présence de FAN, signalée dans la littérature (2) (89) est remarquée dans 3 cas sur 29. Ces manifestations biologiques évoquant un processus auto immunitaire sont rarement mises en évidence. C'est pourquoi nous pensons que la découverte de RR au cours des RICE prend une certaine valeur. Nous allons essayer d'en rechercher la signification.

Au total,

— l'existence de RR au cours des RICE représente un signe biologique significatif. Il est observé trois fois sur quatre dans les formes systémiques et polyarticulaires, rapprochant ces deux formes cliniques, qui se dissocient un peu des formes oligo et mono articulaires où seulement dans un cas sur cinq sont retrouvées les RR. Chez l'enfant, le nombre d'articulations atteintes, et non pas la douleur au moment de l'examen, comme il est observé chez l'adulte, influence l'existence des RR.

.../...

La durée d'évolution n'intervient pas. Par contre, comme chez l'adulte, l'accélération de la VS correspond aux formes positives, alors que l'augmentation des immunoglobulines, la présence du facteur rhumatoïde et la thérapeutique ne semblent pas influencer la présence des RR (Tableau Y).

Quelle est la signification de ce phénomène ?

Dès 1960, HESS et ZIFF (81) remarquent dans les formes de polyarthrite séropositive et séronégatives de l'adulte, et dans 8 cas sur 13 de RICE une fluorescence des leucocytes mis en présence d'aggrégats d'immunoglobulines humaines marquées à la fluorescéine, alors que les témoins sont négatifs. Il s'agissait là d'une observation intéressante que nous devons rapprocher de la découverte de RR dans les formes séronégatives de l'adulte, et dans les RICE.

De nombreux arguments chez l'adulte permettent de penser que les cellules immunitaires formant des rosettes avec des hématies recouvertes d'immunoglobulines de lapin anti homme sont des cellules sécrétant le FR (18). Elles sont :

- inhibées de façon spécifique par des anti immunoglobulines humaines, le sérum de lapin, les antimétabolites,

- ces cellules sont productrices d'anticorps anti IgG humaines, comme cela a été montré chez la souris et le lapin (32) plutôt que des cellules reconnaissant l'antigène.

Les RR sont trouvées chez les adultes au début de l'affection et lors des poussées évolutives, comme si l'anti immunoglobuline était détectable au niveau cellulaire uniquement, alors que le FR dans le sérum est plus volontiers trouvé après une évolution de plusieurs années, lorsque le tableau clinique est quiescent.

J.F. BACH et coll. décrivent quatre groupes chez l'adulte (18) séropositif et rosettes positives, séropositif et rosettes négatives, rosettes positives et séronégatifs; séronégatif et rosettes négatives, paraissant correspondre à des stades cliniques différents.

.../...

	RICE	PR ADULTE
TEMOINS	+	+
DUREE	-	+
NOMBRE D'ARTICU- LATIONS ATTEINTES	+	-
SIGNES ARTICU- LAIRES AU MOMENT DU TEST	-	+
HYPERTROPHIE LYMPHOIDE	+	
V.S.	+	+
GAMMAGLOBULINES	-	-
FACTEUR RHUMATOIDE	-	-
TRAITEMENT	-	-

TABLEAU Y

CORRELATIONS ENTRE LA PRESENCE DE ROSETTES
RHUMATOIDES ET LES PRINCIPAUX SIGNES
CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT ET
CHEZ L'ADULTE.

La fréquence de la présence de RR au début de la maladie et dans les formes évolutives, alors que le FR est absent, dans le sérum, pourrait indiquer que le FR n'est pas encore secrété de façon suffisante ou qu'il est fixé sur des récepteurs périphériques, siège d'une activité immunitaire importante. La situation est peut être analogue chez l'enfant où les RR existent dans les formes systémiques et surtout polyarticulaires, lorsque les signes inflammatoires sont intenses (fièvre, VS accélérée) et lorsque les organes lymphoïdes sont hypertrophiés.

Si l'on admet que l'on a trouvé le facteur rhumatoïde au niveau cellulaire chez l'enfant, quelle peut-être sa signification ?

Le ou plutôt les facteurs rhumatoïdes sont des anticorps antiglobulines. Les méthodes de détection dans le sérum sont nombreuses, les résultats variables suivant les méthodes.

Le plus souvent, des particules de latex revêtues d'aggrégats de gamma globulines humaines, mises au contact de sérum contenant un anti gamma globuline (facteur rhumatoïde) donnent une agglutination. Les particules de latex peuvent être remplacées par la bentonite. Les hématies de mouton revêtues de gammaglobulines de lapin, ou les hématies humaines de gammaglobulines anti homme sont utilisées dans les mêmes conditions (122). Dans le cas où les FR ne sont pas détectés par ces méthodes, notamment chez l'enfant, d'autres tests peuvent être faits : l'isolement par chromatographie (48), des tests d'inhibition (46) (140), des tests d'immunofluorescence (116).

Une méthode décrite par TONIGIANI et collaborateurs (140,141) permet, en faisant agir un sérum sur une préparation de gammaglobulines de lapin insoluble, d'absorber les anti gamma globulines du sérum étudié. Celles-ci sont ensuite éluées et identifiées par une immuno diffusion radiale. Cette technique peut mettre en évidence toutes les classes d'anti immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) alors que les réactions d'agglutination de particules revêtues d'antisérum ne permettent de détecter que

....//...

les antiglobulines de type IgM.

Chez l'enfant, les tests d'agglutination habituels ne permettent que dans un petit pourcentage de cas la détection du facteur rhumatoïde: dans 20% des cas pour CALLABRO (39) et dans 29,5% des cas pour LAAKSEN (93). La méthode de TOMAGIANI permet de trouver dans plus de 90% des cas de RICE un facteur anti immunoglobuline (140).

La découverte d'un facteur rhumatoïde dans le sérum n'a pas de spécificité absolue (126). LAWRENCE (96) montre que seulement un quart des individus d'une population caucasienne ayant un FR dans le sérum est atteint d'arthrite rhumatoïde. Au cours des endocardites bactériennes, existe un test au latex positif qui disparaît au cours du traitement (147). Chez l'animal, la présence du FR pourrait représenter une réponse à une stimulation infectieuse chronique (45).

Le stimulus de production du FR paraît être un complexe antigène - anticorps IgG. La nature du ou des antigènes impliqués dans la survenue des polyarthrites est encore mal connue. Certaines observations cependant laissent entrevoir peut être une partie de la solution à ce puzzle étiologique. La responsabilité du mycoplasme est très discutée dans la survenue des polyarthrites (130) (131) (). Il est reconnu la possibilité de polyarthrites liées au virus de la rubéole expérimentalement chez le lapin (65) après vaccination (114,125), au décours d'une rubéole acquise (56) (82). Dans ce dernier cas, le plus souvent les manifestations articulaires sont aiguës et disparaissent sans séquelles. Certaines observations cependant (56) ne seraient pas contre la survenue de polyarthrite chronique après une rubéole authentique sérologiquement confirmée.

Nous avons récemment mis en évidence une fois sur trois dans 52 sérums d'enfants atteints de RICE des taux d'anticorps de la rubéole supérieur ou égal au 1/2560, ce qui est considérable. Un taux d'anticorps aussi élevé pourrait être la conséquence

- soit d'une stimulation non spécifique par un antigène non reconnu responsable de la maladie. L'étude des autres anticorps sériques devrait apporter sur ce point un éclaircissement.

.../...

- soit d'une rubéole réelle ayant évolué de façon atypique sur un terrain particulier.

Quel que soit le microorganisme responsable, sa mise en évidence directe seule apportera la solution étiologique. Or, si l'on considère que plus de 50% des enfants atteints de RICE produisent des facteurs rhumatoïdes, que les taux d'anticorps très élevés peuvent former des complexes avec le virus et le facteur rhumatoïde (3) des techniques très particulières seront indispensables pour trouver l'agent étiologique des RICE.

CONCLUSION

Il est possible de mettre en évidence un facteur rhumatoïde au niveau cellulaire par la technique d'immunocyto-adhérence dans plus de 50% des cas de rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfance.

Les "rosettes rhumatoïdes" se rencontrent trois fois sur quatre dans les formes polyarticulaires et systémiques. Les formes oligoarticulaires forment une catégorie différente sur ce point, puisque le test des rosettes rhumatoïdes est positif seulement une fois sur cinq. La présence des rosettes rhumatoïdes correspond aux formes fébriles au début, où il existe une hypertrophie des organes lymphoïdes, où la vitesse de sédimentation est très accélérée. Sans être spécifique, cet examen est donc d'un appoint intéressant pour le diagnostic, puisqu'il est positif dans de nombreuses formes seronégatives de l'enfant. Ce fait permet également de faire un rapprochement nosologique avec des polyarthrites chronique évolutives de l'adulte.

Dans les syndromes que nous avons appelés "apparentés" c'est-à-dire au cours d'états hyperergiques correspondant à la description donnée par Wissler et Fauci, au cours des polysérites fébriles et cachectisantes cortico-sensibles, le test est resté négatif. Mais le nombre de ces cas demande à être élargi.

La signification de ce test est encore mal précisée. Toutefois, l'existence de manifestations immunitaires au niveau des membranes des lymphocytes témoigne d'une hyperactivité immune, peut être liée à une infection chronique dont l'agent pourrait être masqué par des complexes antigène-anticorps.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - AMIRANTE G.A.
Immunocyto adhérence test in xenopus loevis Daud.
Experiantia, 1968, 24, 10, 1059.
- 2 - ANSELL B.M., BYWATERS E.G.L.
Rheumatoid Arthritis (Still's disease).
Ped. Clin. North America 1963, 10, 921.
- 3 - ASHE W.K., DANIELS C.A., SCOTT G.S., NOTKINS A.L.
Interaction of rhumatoïd factor with infectious herpes
simplex virus antibody complexes.
Science 1971, 172, 176.
- 4 - AUQUIER L., PAOLAGGI J.B., BOASSON M.
Etude analytique de 108 observations de rhumatisme
chronique de l'enfant.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. 1967, 8, 773.
- 5 - BACH Ch., DELRIEU F., BITAN A., JUDET C., LEMOINE, BALLEST J.J.
BACH J.F.
Le test de la rosette rhumatoïde dans la polyarthrite de
l'enfant. Son intérêt dans les formes frustes.
Annales de Pédiatrie (à paraître).
- 6 - BACH Ch., FOURNIER C., DROUHET E., TEXIER J.L., DARDENNE M.,
LABORDE M.A., BACH J.F..
La maladie des éleveurs d'oiseaux.
Presse Médicale 1971, 79, 383.
- 7 - BACH J.F.,
Antigen - **binding** cells in cell mediated immunity. In
vitro correlates.
S. Karger Ed. pp 51-74 (Basel, München, New-York 1971).

.../...

- 8 - BACH J.F.,
Mechanism and significance of rosette inhibition by
antilymphocyte serum.
International Symposium on Antilymphocyte Serum.
Versailles 1970. Symp. Series immunobiol. Standard
Vol. 16, 189-198 (Karger, Basel, München; New-York 1970)
- 9 - BACH J.F.
Immunosuppression by chemical agents.
Transplantation Proceedings III, 1971, 27.
- 10 - BACH J.F., DARDENNE M.,
Signification du phénomène de rosette chez la souris
non immunisée.
CR. Acad. Sci. "D". 1969, 269, 751.
- 11 - BACH J.F., DARDENNE M.
Etudes sur l'origine des cellules formant les rosettes
spontanées.
CR. Acad. Sc. Paris, 1971, 272, 1318.
- 12 - BACH J.F., DARDENNE M., DAVIES A.J.S.
Early effect on adulte thymectomy.
Nature 1971, 231, 110.
- 13 - BACH J.F., DARDENNE M., FOURNIER C.
In vitro evaluation of immunosuppressive drugs.
Nature Lond. 1969, 222, 698.
- 14 - BACH J.F., DARDENNE M., GOLSTEIN A.L., GUHA A., WHITE A.
Appearance of T-cells markers in Bone-Marrow rosette
forming cells after incubation with thymosine, athymic
hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. (in press).

.../...

- 15 - BACH J.F., DARDENNE M., MULLER J.Y.
Reconnaissance de l'antigène in vivo par les cellules
formant les rosettes spontanées.
CR Acad. Sci. "D" 1970, 270, 2144.
- 16 - BACH J.F., DARDENNE M., MULLER J.Y.
In vivo specific antigen recognition by rosette forming
cells.
Nature, 1970, 227, 1251.
- 17 - BACH J.F., DELBARRE F.
Nouvelle méthode de détection du facteur rhumatoïde au
niveau cellulaire.
Cr Acad. Sci. 1968, 267, 134.
- 18 - BACH J.F., DELRIEU F., DELBARRE F.
The rheumatoid rosette. A diagnostic test *unifying*
seropositive and seronegative rheumatoid arthritis.
Amer. J. of Med. 1970, 49, 213.
- 19 - BACH J.F., DORMONT J.
Further developments of the rosette inhibition test
for the testing of anti human lymphocyte serum.
Transplantation 1971, 11, 97.
- 20 - BACH J.F., DORMONT J., DARDENNE M., BALNER H.
In vitro rosette inhibition by anti-human ALS. Correlation
with skin graft prolongation in primates.
Transplantation 1969, 8, 269.
- 21 - BAKER Ph.J., BERNSTEIN M., PASANEN V., LANDY M.
Detection and enumeration of antibody producing cells
by specific adherence of antigen coated bentonite particles.
J. Immunol. 1966, 97, 767.
- 22 - BARNETT E.V., NORTH A.F., VAUGHAN J.H.
Antinuclear factors in juvenil rheumatoid arthritis
Arthr. Rheum. 1963, 6, 761.

23 - BERG T.

The immunoglobulin development during the first year of life. A congenital study.

Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 229.

24 - BERG T., JOHANNSON S.G.①.

Immunoglobulin levels during childhood with a special report to IgE.

Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 513.

25 - BEREN BAUM M.C.

Immunology 1959, 2, 71.

26 - BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D.

A study of antibody, containing cells in the *Cause* of immunization.

~~M~~VE Mihich. Immunity, Cancer, and Chemotherapy pp 103-139 (Academic Press. New-York 1967).

27 - BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER Y., DECREUSEFOND C.

Etude des cellules productrices d'anticorps par la méthode d'immunocyto-adhérence.

Path. Biol. 1967, 15, 402.

28 - BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER Y., DECREUSEFOND C.

A *Kinetic* study of antibody producing cells in the spleen of mice immunized intravenously with sheep erythrocytes.

Immunology 1968, 14, 7.

29 - BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., LIACOPOULOS-BRIOT M., DECREUSEFOND C., BOUTHILLIER Y.

Etude du phénomène d'immunocyto-adhérence au cours de l'immunisation.

Ann. Inst. Pasteur 1966, 110, suppl. n° 3, 7

.../...

- 30 - BLUESTONE R., GOLDBERG L.S., KATZ R.M., MARCHESANO J.M.,
CALABRO J.J.
Juvenile rheumatoid arthritis. A serologic survey of 200
consecutive patients
The Journal of Pediatrics 1970, 77, 98.
- 31 - BOYDEN S.V., SORKIN E.,
The adsorption of antibody and antigen by spleen cells
in vitro form experiment.
Immunology 1961, 4, 244.
- 32 - BROWN J.C., EPSTEIN W.V.
Influence of human rheumatoid factor on numbers of antibody
producing cells.
Arthr. Rheum. 1969, 12, 1.
- 33 - BURNET M.F.
The *clonal* selection theory of acquired immunity.
University Press Cambridge 1959.
- 34 - BUSSARD A.E., BINET J.L.
Electro micrography of antibody producing cells.
Nature, 1965, 205, 675.
- 35 - BUSSIÈRE J.L.,
Les polyarthrites chroniques évolutives infantiles.
Thèse Paris 1967.
- 36 - BYWATERS E.G.L.
A survey of Still's disease.
Ann. Rheum. Dis. 1967, 26, 185.
- 37 - BYWATERS E.G.L., GLYNN L.E., ZELDIS A.
Subcutaneous nodules of Still's disease.
Ann. Rheum. Dis. 1958, 17, 278.
- 38 - CALABRO J.J.
Management of juvenile rheumatoid arthritis.
J. Ped. ~~1970~~ 77, 355.

- 39 - CALABRO J.J., MARCHESANO J.M.
Juvenile rheumatoid arthritis.
New England J. Med. 1967, 277, 696-746.
- 40 - CALABRO J.J., PARINO G.R., ATCHOO P.D., MARCHESANO J.M.,
GOLDBERG L.S.
Chronic iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1970, 13, 4.
- 41 - CASSIDY J.T., BURT A.
Isolated IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis.
ARThr. Rheum. 1967, 10, 272.
- 42 - CASSIDY J.T., VALKENBURG H.A.
A ~~five~~ prospective study of rheumatoid factor test in
juvenile rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1967, 10, 83.
- 43 - CASSIDY J.T., VALKENBURG H.A.
A study of rheumatoid factor test in juvenile rheumatoid
arthritis.
Arthr. Rheum. 1964, 7, 298.
- 44 - CHILLER J.M., HODGINS H.D., CHAMBERS W.C. WEISER R.S.
Antibody response in rain bow trout. I. Immunocompetent
cells in the spleen and anterior kidney.
J. Immunol. 1969, 102, 1193.
- 45 - CHRISTIAN C.L.

J. Exp. Med. 1963, 18, 827.
- 46 - CIOMPI M.C., RICCIONI N., TUONI M., PASERO G.
The value of inhibition test in rheumatoid serology.
VII European rheumatology Congress. 1971 Brighton (Abstract).

.../...

- 47 - COONS A.H., LEDUC E.H., CONNOLLY J.M.
Studies on antibody production. I. A method for the
histochemical demonstration of specific antibody and its
application to a study of the hyperimmune rabbit.
The JOURN Exp. Med. 1955, 102, 49.
- 48 - CRACCHIOLO A., BLUESTONE R., GOLDBERG L.S.
Hidden antiglobulins in rheumatic disorders.
Clin. Exp. Immunology 1970, 7, 651.
- 49 - CRUCHAUD S., FREI P.C.
Demonstration of specific antibodies on human circulating
lymphocytes by a new technique.
Int. Arch. Allergy 1967, 31, 455.
- 50 - CUNNINGHAM A.J.
A method of increased sensitivity for detecting single antibody
forming cells.
Nature 1965, 207, 1106.
- 51 - DEBRE R., MILHIT J., LAMY M.
La maladie de Still.
Rev. Rhumatisme 1938, 5, 373.
- 52 - DECREUSEFOND C., MOUTON D., BINET J.L., PAVLOVSKY S.,
STIFFEL C., BOUTHILLIER Y., BIOZZI G.
Etude de la réponse immunologique au niveau cellulaire.
II. Etude dynamique de différents types cellulaires formant
des rosettes au cours de la réponse immunologique.
Ann. Inst. Past. 1970, 119, 76.
- 53 - DELBARRE F., LABROUSSE C.
Les polyarthrites chroniques évolutives infantiles, dans: Les
rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant.
F. DELBARRE et A. PEYLAN Paris 1967.
- 54 - DIENER E.
A new method for the enumeration of simple antibody producing
cells.
J. Immunol. 1968, 100, 1062.

.../...

- 55 - DONNEVE R. *Les localisations oculaires au com. des polyarthrites chroniques de l'enfant.*
Thèse Paris 1971.
- 56 - DUMERVAL
articulaires Les manifestations au cours de la *rubeole* ~~4~~ acquise chez l'enfant.
Thèse Paris 1971.
- 57 - DWYER J.M., MAC KAY M.
Antigen binding lymphocytes in human blood.
Lancet 1970, 1, 164.
- 58 - ELSON C.J., BRADLEY J.
Human peripheral blood leucocytes forming rosettes with rhesus (D) antigen.
Lancet 1970, 1, 798.
- 59 - FRIEDMAN H., ALLEN J., LANDY M.
Assessment of a bacterial adherence colony (B.A.C.) method for enumeration of antibody forming cells to E. Coli somatic antigen.
J. Immunol. 1969, 103, 204.
- 60 - FRIIS-HANSEN B., JOHANSEN P.E.
Laboratory tests in juvenile rheumatoid arthritis.
Acta Rheumatologica Scandinavica 1964, 10, 262.
- 61 - GAULTIER Cl., HAYEM F., GRISCELLI C., SAUDUBRAY J.M., MOZZICONACCI P.
Les manifestations abdominales au cours des polyarthrites chroniques évolutives de l'enfant.
Revue du rhumatisme (à paraître).
- 62 - GENY B. Etude de l'IgD au cours des rhumatismes de l'enfant.
Thèse de Doctorat en Médecine. Paris (à paraître).
- 63 - GLUCKMAN E.
Rosette tests in haemolytic anemias.
Lancet 1970, II, 101.

- 64 - GOOD R.A., ROTSTEIN J.
Rheumatoid arthritis and a gammaglobulinemia.
Bull. Rheumat. Dis. 1960, 10, 203.
- 65 - GRAYZEL A.I. JANIS R., HABERMAN F.
A chronic arthritis produced by the injection of rubella virus into the knee joints of rabbits.
Arthr. Rheum. 1971, 14, 164.
- 66 - GREAVES M.F., HOOG J.
In "Proceedings of the Third Sigrid Juselius Symposium on cell interactions in immune responses" (O Makela and A. Cross,)
^{Ed.}
Academic Press New York 1970.
- 67 - GREAVES M.F., MOLLER E.
Studies on antigen binding cells. I. The origin of reactive cells.
Cellular Immunology 1970, 1, 372.
- 68 - GREAVES M.F., MOLLER E.
Studies on antigen binding cells. II. Relationship to antigen sensitive cells.
Cellular Immunology 1970, 1, 368.
- 69 - GREEN I., VASSALLI P., NUSSENZWEIG V., BENACERRAF B.
Specificity of the antibodies produced by simple cells following immunization with antigens bearing two types of antigenic determinants.
J. Exp. Med. 1967, 125, 511.
- 70 - GREENWALT T.J., GAJEWSKI M., MC KENNA J.C.
A new method for preparing buffy-coat poor blood.
Transfusion 1962, 2, 221.
- 71 - GRIEBLE H.G., BACH G.L., SZANTO M., ANDERSON T.O.
The serologic diagnosis of rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis. 1969, 21, 667.

- 72 - GUDAT F.G., HARRIS T.N., HARRIS S., HUMMERLER K.
Studies on antibody producing cells. I. Ultrastructure of
19S and 7S antibody producing cells.
J. Exp. Med. 1970, 132, 448.
- 73 - GUNNAR S., JOHANNSON S.G.D., BERG T.
Immunoglobulin levels in *healthy* children.
Acta Paediat. Scand. 1967, 56, 572.
- 74 - HANCOCK M.P., HUNTLEY C.C., SEVER J.L.
Congenital rubella syndrome with immunoglobulin disorder.
J. Ped. 1968, 72, 636.
- 75 - HANSON V., DREXLER E., KORNREICH H.
The relationship of rheumatoid factor to age of onset in
juvenile rheumatoid arthritis?
Arthr. Rheum. 1969, 12, 82.
- 76 - HAMBURGER J.
Sur un phénomène inédit d'adhérence lympho-plaquettaire.
CR. Acad. Sci. 1970, 270, 740.
- 77 - HARRIS P., UKAE JIOFO E.O.
Rapid preparation of lymphocytes for tissuetyping.
Lancet 1969, 2, 327.
- 78 - HARREL B.E., WRIGHT W., MERCHANT B.
Cells producing antibody to penicillin.
Int. Arch. Allergy 1967, 32, 282.
- 79 - HAYES S.R., DOUGHERTY T.F.
Studies on local antibody production demonstration of
agglutination by lymphocytes.
J. Immunol. 1954, 73, 2, 95.
- 80 - HAYES S.R., DOUGHERTY T.F., GEBHARDT L.P.
Method for the demonstration of tissue antibody.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 76, 460

.../...

81 - HESS E., ZIFF M.

Reaction of rheumatoid leukocytes with fluorescent aggregated gamma globulin.

J.C.I. 1960, 39, 996.

82 - HILDE BRANDT H.M., MAASSAB H.F.

Rubella Synovitis in a one-year old patient.

New Engl. J. Med. 1966, 274, 1428.

83 - HOUBA V., BARDFELD R.

Serum immunoglobulin in juvenile rheumatoid arthritis.

Ann. Rheum. Dis. 1968, 28, 55.

84 - HUNTLEY C.C., THORPED P., LYERLY A.D., KELSEY W.M.

Rheumatoid arthritis with IgA deficiency.

Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 411.

85 - IMMONEN P.

Levels of the serum immunoglobulin ~~MA~~ A, ~~YG~~ G and ~~YM~~ M in the malabsorption syndrome in children.

Ann. Paediat. Fe 1967, 13, 4.

86 - INGRAHAM J.,

Identification individuelle des cellules productrices d'anticorps par une réaction hémolytique locale.

CR. Acad. Sci. "D" 1963, 256, 5005.

87 - INGRAHAM J., BUSSARD A.

Application of localized hemolysin reaction for specific detection of individual antibody forming cells.

J. Exp. Med. 1964, 119, 667.

88 - JACQUELINE F., PODLIACHOUK L., EYQUEM A.

Les anticorps du système sérique Gm au cours de la polyarthrite chronique évolutive.

Presse Médicale 1964, 72, 2205.

.../...

- 89 - JEREMY R., SCHALLER J., ARKLESS R., WEDGEWOOD R., HEALEY L.A.
Juvenile rheumatoid arthritis persisting into adulthood.
Amer. J. Med. 1968, 45, 419.
- 90 - JERNE N.K., NORDIN A.A.
Plaque formation in agar by simple antibody producing cells.
Science 1963, 140, 405.
- 91 - KASS E.
Serological findings in cases of juvenile rheumatoid arthritis.
Acta. Rheum. Scand. 1967, 13, 8.
- 92 - KORNREICH H.K., DREXLER E., HANSON V.
Antinuclear factors in childhood rheumatoid arthritis.
J. Ped. 1966, 69, 1039.
- 93 - LAAKSONEN A.
A pronostic study of juvenile rheumatoid arthritis.
Acta Paediat. Scand. 1966, suppl. 166.
- 94 - LABORDE M.A., BACH J.F.
Inhibition et stimulation par l'azathioprine de l'incorporation de thymidine par les lymphocytes en culture mixte.
CR. Acad. S à Paris 1971, 272, 509.
- 95 - LASKOV R.
Rosette forming cells in non-immunized mice.
Nature 1968, 219, 973.
- 96 - LAWRENCE J.S.
In Progress in clinical rheumatology.
St-J DIXON Edit. London 1965, 4.

.../...

- 97 - LIACOPOULOS P., GILLE F., AMSTUTZ H.
Cellules à double spécificité durant la phase précoce de la formation des anticorps.
CR. Acad. Sc. D. 1970, 270, 1049.
- 98 - LO BAGLIO A.F., COTRAN R.S., JANDE J.H.
Red cells coated with immunoglobulin G : binding and spleen by mononuclear cells in man.
Science 1967, 158, 1582.
- 99 - MC CRACKEN G.H., CHEN T.C., HARDY J.B., TZAN N.
Serum immunoglobulin levels in new born infants. II. Evaluation of a radial immunodiffusion plate methode.
J. Pediat. 1969, 74, 378.
- 100 - MC CRACKEN G.H., HARDY T.B., CHEN T.C., HOFFMAN L.S., GILKESON M.R., SEVER T.L.
Serum immunoglobulin levels in newborn infants. II. Survey of ^{Cord} and follow-up sera from 123 infants with congenital rubella.
J. Pediat. 1969, 74, 383.
- 101 - MAKELA O., NOSSAL G.J.V.
Bacterial adherence : a method for detecting antibody production by single cells.
J. Immunology 1969, 87, 447.
- 102 - MAKELA O., NOSSAL G.J.V.
Study of antibody producing capacity of single cells by bacterial adherence and immobilisation.
J. Immunology 1961, 87, 457.
- 103 - MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.
Immunochemical quantitative of antigens by single radial immunodiffusion in
Immunochemistry 1965, 2, 235.

.../...

- 104 - MARCHI A.G., MOSCATELLI P., TASSARA A.
Sulla presenza di fattori antinucleari nell'artrite reumatoide del bambino.
Minerva Pediatrica 1969, 21, 371.
- 105 - MIKOL C., MOULIAS R.
La cinétique des cellules productrices d'anticorps étudiée par la méthode des "Rosettes".
Presse Médicale 1967, 75, 1521.
- 106 - MILLER J.J., HENRICH V.L., BRANDSTRUP N.E.
Sex difference in incidence of antinuclear factors in juvenile rheumatoid arthritis.
Pediatrics 1966, 38, 916.
- 107 - MOESCHLIN S., DEMIRAL B.
Klin. Wchenschr. 1952, 30, 827.
- 108 - MOZZICONACCI P., HAYEM F.,
Formes cliniques des polyarthrites chroniques de l'enfant.
Vie Med. 1968, 49, 1219.
- 109 - MOZZICONACCI P., HAYEM F.
Les oligoarthrites chroniques de l'enfant.
Journées Parisiennes de Pédiatrie 1967, 169.
- 110 - NOSSAL G.J.V.
Antibody production by single cells. III. The histology of antibody production.
The British Journal of Exp. Path. 1959, 40, 301.
- 111 - NOSSAL G.J.V., SZENBERG A., ADA G.C., AUSTIN C.M.
Single cell studies on 195 antibody production.
J. Exp. Med. 1964, 119, 485.
- 112 - NOTA N., FRIJERIO N.J., NEJAMKIS M.R., DERDAK G., PONZO O.
Cytodynamique de la réponse immunitaire étudiée par la méthode d'immunocyto-adhérence.
Ann. Inst. Past. 1968, 115, 3, 391.

.../...

- 113 - NOTA N., LIACOPOULOS-BRIOT M., STIPPEL C., BIOZZI G.
L'immunocyto-adhérence : une méthode simple et quantitative
pour l'étude in vitro des cellules productrices d'anticorps.
CR. Acad. Sci. Paris "D" 1964, 259, 5, 1277.
- 114 - OGRA P.L., HERD J.K.
Arthritis associated with induced rubella infection.
Arthr. Rheum. 1971, 14, 177.
- 115 - PAVLOVSKY S., BINET J.L., DECREUSEFOND C., STIFFEL C., MOUTON D.
BOUTHILLIER Y., BIOZZI G.
Etude de la réponse immunologique au niveau cellulaire
I. Identification des cellules formatrices de rosettes
en microscopie optique et électronique.
Ann. Inst. Past. 1970, 119, 63.
- 116 - PELTIER A., ATRA E., HAJM T.
Desorption of serum rheumatoid factors by immunofluorescence.
Arthr. Rheum. 1971, 14, 179.
- 117 - PERRUDET-BADOUX A., FREI P.C.
On the mechanism of "rosette" formation in human and experimental thyroiditis.
Clin. Exp. Immunol. 1969, 5, 117.
- 118 - PETTY R.E., STORM P.B., CASSIDY J.T., BURT A., SULLIVAN D.B.
Immunologic correlates of antinuclear antibody in juvenile rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 1969, 12, 263.
- 119 - PHUOC SINH M.
Morphologie des cellules formant les rosettes rhumatoïdes
chez l'homme.
CR. Acad. Sci. D. 1970, 271, 1658.
- 120 - PLUS A.
Les oligoarthrites chroniques de l'enfant.
Thèse Paris 1967.

- 121 - PLUS A., HAYEM F., MOZZICONACCI P.
Les oligoarthritis rhumatoïdes de l'enfant. Bilan évolutif.
Annales de Pédiatrie 1971, 93.
- 122 - PODLIACHOUK C., EYQUEM A., JACQUELINE F.
Le diagnostic de la polyarthrite chronique évolutive par agglutination des globules rouges humains sensibilisés.
Ann. Inst. Past. 1958, 94, 659.
- 123 - REISS E., MERKENS E., EHRICH W.E.
Agglutination of bacteria by lymphoid cells in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 74, 732.
- 124 - REYES F., BACH J.F.
Ultrastructuration des cellules formant les "rosettes spontanées" dans la rate de souris.
CR. Acad. Sci. "D" 1970, 270, 1702.
- 125 - REYES F., BACH J.F.
Rosette forming cells in the immunized mouse : morphological studies with phase contrast and electron microscopy.
Cellular Immunolog 1971, 2, 182.
- 126 - Rheumatoid factors and their biological significance.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1969, 168, 1, 207.
- 127 - ~~ROWE~~ D.S., ANDERSON S.G., FAHLEY J.L.,
Immunological² reagent for quantitative reference purpose:
a preparation of human immunoglobulin.
Bull. OMS. 1963, 39, 992. ?
- 128 - ROWE D.S., ANDERSON S.G., TACKETT L.
A research⁴ standard for human serum immunoglobulin D.
Bull. OMS 1970, 43, 607.

.../...

- 129 - SHAERER G.M., CUDKO WILZ G.
Cluster formation in vitro by mouse spleen cells and
sheep erythrocytes.
J. Immunol. 1968, 101, 1264.
- 130 - SHARP J.T.
Mycoplasmas and arthritis.
Arthr. Rheum. 1971, 14, 286.
- 131 - SHARP J.T.
Mycoplasmas.
Arthr. Rheum. 1971, 14, 286.
- 132 - SIEVERS K., AHVONEN P., AHÖ K., WAGER O.
Serological patterns in juvenile rheumatoid arthritis.
Rheumatism (London) 1963, 19, 88.
- 133 - SMITH A.M., MC CLELAN B.H., BUTTERWORTH M.
The development of immunoglobulin levels in man.
J. of Pediatrics 1968, 72, 276.
- 134 - STERZL J., RIHA I.
A localized haemolysin in gel method for the section of
cells producing 17S antibody.
Nature 1965, 208, 858.
- 135 - STIEHM, FUDENBERG H.H.
Serum levels of immunoglobulin in health and disease a survey.
Pediatrics 1966, 37, 715.
- 136 - STIFFEL C., MOUTON D., BOUTHILLIER Y., DECREUSEFOND C.,
BIOZZI G.
Etude des cellules mediatrices de l'hypersensibilité
retardée par la méthode d'ICA.
Ann. Inst. Past. 1969, 116, 264.

- 137 - STIFFEL C., MOUTON D., DECREUSEFOND C., BOUTHILLIER Y.,
BIOZZI G.

Etude cytodynamique de la réponse immunologique par la
méthode de l'immunocyto adhérence.

Bull. Soc. Clin. Biol. 1968, 50, 1137.

- 138 - STORB U., BAUER N., STORB R., FLIEDNER J.M., WEISER R.S.

Ultrastructure of "Rosette" forming cells in the mouse
during the antibody response.

J. Immunol. 1969, 102, 1474.

- 139 - STORB U., CHAMBERS V., STORB R., WEISER R.S.

Antibody carrying cells in the immune response. II. Ultrastruc-
ture of "Rosette" forming cells.

J. of Reticuloent. Sco. 1967, 4, 69.

- 140 - TORRIGIANI G., ANSELL B.M., CHOWN E.E.A., ROITT I.M.

Raised IgG antiglobulin factor in Still's disease.

Ann. Rheum. 1967, 10, 83.

- 141 - TORRIGIANI G., ROITT I.M.

Antiglobulin factors in sera from patients with rheumatoid
arthritis and normal subjects.

Ann. Rheum. Dis. 1967, 26, 334.

- 142 - TOMBS A., FRANKLIN E.C., MC EWEN C., KUTTNER A.G.

Clinical and serologic observations in patients with
juvenile rheumatoid arthritis and their relatives.

J. Ped. 1963, 62, 463

- 143 - UFFELMAN J.A., WARRE E., TOUIFF C.R.

Quantitative of immunoglobuline in normal children.

Clin. Chim. Acta 1970, 28, 185.

- 144 - VANACE P.W.,

Results of the latex agglutination and inhibition tests in
children with rheumatoid.

Arthr. Amer. J. Dis. Child. 1961, 102, 777.

- 145 - WEIBEL R.E., STOKES J., BREYNAK E.B., HILLEMANN M.R.
Rubella vaccination in adult females.
New Engl. J. Med. 1969, 280, 682.
- 146 - WIGZELL H., MAKELA O.,
Separation of normal and immune lymphoid cells by antigen coated columns. Antigen binding characteristics of membrane antibodies as analyzed by hapten protein antigens.
J. Exp. Med. 1970, 132, 110.
- 147 - WILLIAMS R.C., KUNKEL H.G.
Rheumatoid factor, complement and *conglutinin* aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 666.
- 148 - WILSON J.D.
The relationship of antibody forming cells to rosette forming cells.
Immunology 1971, 21, 233.
- 149 - WISSLER H.
Über eine besondere Form sepsisähnlicher Krankheiten (subsepsis hyperergica).
Mösch. Kinderheilk. 1943, 94, 1.
- 150 - ZAALBERG O.B.
A simple method for detecting single antibody forming cells.
Nature 1964, 202, 1231.
- 151 - ZAALBERG O.B., VANDER MEUL V.A., VAN TWISK J.M.
Antibody production by single spleen cells : a comparative study of the cluster and agar plaque formation.
Nature 1966, 210, 544.
- 152 - ZIFF M., BROWN P., LOSTPALLUTO J., BADIN J., MC EWEN C.
Agglutination and inhibition serum globulin in the sensitized sheep cell agglutination reaction in rheumatoid arthritis.
Amer. J. Med. 1966, 20, 500

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr. MOZZICONACCI

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

